


CoLibrì
COVER SYSTEM ®
Made in Italy

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

Erste Abteilung. 81. Band

Originale

CENTRALBLATT

für

Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

In Verbindung mit

Prof. Dr. R. Abel,
Geh. Obermed.-Rat in Jena

Prof. Dr. R. Pfeiffer
Geh. Med.-Rat in Breslau

und

Prof. Dr. M. Braun
Geh. Reg.-Rat in Königsberg

herausgegeben von

Prof. Dr. O. Uhlworm
Geh. Reg.-Rat in Berlin

und

Dr. A. Weber
Geh. Reg.-Rat in Berlin-Lichterfelde

Erste Abteilung. 81. Band

Medizinisch-hygienische Bakteriologie und tierische Parasitenkunde

Originale

Mit 3 Tafeln und 12 Abbildungen im Text



Jena
Verlag von Gustav Fischer
1918

Der langjährige, verdienstvolle Mitherausgeber des Centralblattes für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, Herr Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Richard Pfeiffer, Direktor des Königl. Hygienischen Instituts der Universität Breslau, feiert am 27. März d. J. seinen 60. Geburtstag. Seine Schüler und Freunde hatten beabsichtigt, ihm zu diesem Tage eine Festschrift zu widmen, und freudig hatte sich, trotz der großen, durch die Kriegsverhältnisse bedingten Schwierigkeiten, Redaktion und Verlagsbuchhandlung zur Durchführung dieses Planes zur Verfügung gestellt. Mit Rücksicht auf den Ernst der Zeit hat jedoch Richard Pfeiffer gebeten, von diesem Vorhaben Abstand zu nehmen. Wir fügen uns diesem der Größe der Zeit verständnisvoll Rechnung tragenden Wunsche und begnügen uns damit, dem verehrten Jubilar an dieser Stelle unsere herzlichsten Glückwünsche darzubringen. Ohne auf die wissenschaftlichen Verdienste des Entdeckers des Influenzabazillus und der spezifischen bakteriolytischen Immunsera im einzelnen einzugehen, weisen wir nur darauf hin, wie glänzend sich in diesem Weltkriege die Typhusschutzimpfung bewährt hat. Mit tiefer Befriedigung und Genugtuung kann der Mitbegründer dieses für die Schlagfertigkeit unseres Heeres so wichtigen Schutzmittels auf sein Lebenswerk zurückblicken: Das schönste Geschenk zu seinem in die Zeit des gewaltigen Völkerringens fallenden 60. Geburtstage. Möge es dem Jubilar vergönnt sein, in der bisherigen Frische noch recht lange zum Wohle der Menschheit wirken zu können!

Redaktion und Verlag
des Centralblattes für Bakteriologie, Parasitenkunde und
Infektionskrankheiten.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 81. Heft 1/2.

Ausgegeben am 27. März 1918.

Nachdruck verboten.

Eine Gruppe von beweglichen „Rosa"-Kokken, Micrococci flavorosei.

[Aus dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch".]

Von Prof. Dr. **Zettnow.**

Mit 7 Abbildungen im Text.

Setzt man Platten von gewöhnlichem Agar einige Minuten der Luft eines Pferdestalles aus, so wird man nach einigen Tagen unter den aufgegangenen Kolonien sehr viele aus Kokken bestehende antreffen, häufig auch solche von mehr oder weniger kräftiger Rosafarbe. Ueberträgt man letztere zur Gewinnung einer Reinkultur in steriles Wasser, schüttelt tüchtig und streicht eine Oese auf alkalisierten Spirillenagar aus, so ergibt die Beobachtung in lebendem Zustande mitunter deutliche Bewegung einzelner oder zahlreicher Exemplare einer nun reinen Kolonie. Ich habe auf die eben beschriebene Weise im August und September 1915 4 solche Kulturen, bezeichnet mit K_2, K_4, K_9 und K_{63}, isoliert und eine 5. unbewegliche, von Herrn Prof. Dr. Heim aus Erlanger Laboratoriumsluft stammende Art, bezeichnet mit „Rosakokken aus Luft", zum Vergleich herangezogen. Letztere, seit vielen Jahren auf gewöhnlichem Agar fortgezüchtete Art zeigte große Uebereinstimmung mit K_2. Versuche, welche ich bereits 1913 angestellt hatte, sie beweglich zu machen, sind gescheitert. Dieses Verhalten kann nicht überraschen, da auch die von mir isolierten Kulturen nach anderthalbjährigem Aufenthalt auf unseren Nährböden die Beweglichkeit eingebüßt haben; selbst bei sehr häufigem Umstechen degenerieren die Kulturen. So ist z. B. der Pyocyaneus-Stamm des Institutes, trotzdem er regelmäßig umgestochen wird, kaum beweglich, auch nicht nach Uebertragung auf Spirillenagar; während auf letzterem die Farbstoffbildung schon bei der ersten Uebertragung wieder die normale bläulichgrüne Färbung zeigte, bildete er auch auf diesem Nährboden mehr oder weniger lange, unbewegliche Fäden, so daß man Mühe hatte, im Geißelpräparat Bakterien zu finden, deren Polfortsatz als Geißel zu deuten war. Selbst tägliches Umstechen, um frische Kultur für Agglutinationszwecke zu erhalten, hat bei einem Typhusstamm des Rudolf Virchow-Krankenhauses nicht verhindern können, daß er unbeweglich wurde und statt der Geißeln Schleim bildete.

Als auffallendstes, auf der Mehrzahl der Nährböden sich einstellendes Kennzeichen dieser 4 Kulturen kann ihre Farbe dienen; sie besitzt einen deutlich gelben Ton im Rosa, ist also nicht blaurosa wie die Blumenblätter einer Centifolienrose; beim Altern der Kultur geht er, besonders auf Gelatine, in ein kräftiges gelbliches Rot über.

Ein weiteres gemeinsames Kennzeichen liegt in der Ausbildung einer ziemlich langen Geißel, mit deren Hilfe sich die einzelnen oder Diplokokken, letztere stark wackelnd, im Gesichtsfeld bewegen. Zwei Geißeln findet man nur bei einem in Teilung begriffenen oder deutlichen Diplococcus; alle 4 Arten schwärmen nur kurze Zeit und verlieren auch

bei häufigem Umstechen auf Spirillenagar diese Fähigkeit, so daß man z. B. beim Ueberimpfen einer 8 Tage alten Kultur, welche lebhaft beweglich ist, und unter Benutzung desselben Nährbodens, nicht mit Sicherheit darauf rechnen kann, bewegliche Kokken in der neuen Kultur zu erhalten. Es scheint, daß sie bei 18—24° auf neutralem Spirillen- oder Heuinfus-Pepton-Agar bei einem gewissen, durch ihren Lebensprozeß gebildeten Alkaligehalt anfangen, zu schwärmen, z. B. 36 bis 48 Stunden nach der Uebertragung, sobald der Rasen als angegangen gut sichtbar geworden ist. Meist hat 24 Stunden später die Bewegung wieder aufgehört oder ist nur bei sehr vereinzelten Exemplaren noch vorhanden; diese bewegen sich dann allerdings lebhaft wie ein Rad um seine Achse, ohne das Gesichtsfeld zu verlassen. Die kräftigste Bewegung zeigte die K_2 und K_{63}; in Geißelpräparaten, hergestellt von solchen gut beweglichen Kulturen nach der älteren Methode durch Abtötung mit Osmium oder der neueren mit Aluminiumsulfat-Sublimat,



Fig. 1 K_2; Fig. 2—7 K_{63}. Präparat lebend mit Aluminiumsulfat-Sublimat abgetötet; Antimonbeize; Aethylaminsilber.

findet man jedoch die Mehrzahl der Kokken ohne Geißel. Letztere liegen abgerissen und gestreckt als gerade Fäden zwischen ihnen; die am besten erhaltenen zeigen große Wellen bei K_2; selten jene kurzen, für volles tätiges Leben sprechenden bei K_{63}, vgl. die Photogramme (Fig. 1 bis 7); die Länge beträgt bei K_2 10—12 μ, bei K_{63} 14—18 μ. Bei den Kulturen K_4 und K_9 war die Bewegung eine schwächere; auch nach oftmaligem Uebertragen auf Spirillen- und Heuinfus-Pepton-Agar bewegte sich im hängenden Tropfen nur eine geringe Anzahl der im Gesichtsfeld befindlichen Kokken; da die ersten Geißelpräparate ungenügender ausfielen als bei K_2 und K_{63}, denen sie ähnlich waren, wurden sie nicht aufbewahrt; nach 3 Monaten hatten die Kulturen die Beweglichkeit trotz häufiger Uebertragung eingebüßt. Der Durchmesser der Kokken, lebend mit Fuchsin gefärbt beträgt bei K_2 und K Heim 0,9 bis 1,0 μ; bei K_4, K_9 und K_{63} 1,1—1,3 μ.

Durch andere Arbeiten abgelenkt, habe ich mich vom Dezember 1915 bis Juli 1917 mit diesen 4 Kulturen nicht beschäftigt und erst von

diesem Monat an ausgiebige, jedoch vergebliche Versuche angestellt, sie wieder beweglich zu machen; sowohl von den durch Plastilinverschluß feucht erhaltenen, wie den völlig eingetrockneten Nährböden ließen sich ohne Schwierigkeit neue Uebertragungen herstellen.

Gemeinsam ist diesen 4 Arten auch die Fähigkeit, sich im Gelatinestich bis unten hin zu entwickeln; diese Stichkulturen sind einander zum Verwechseln ähnlich.

Die Oberflächenkolonien auf 11-proz. gewöhnlicher, bei 28° schmelzender, mit 3,0 g Soda pro Liter alkalisierter Gelatine, bei 16—20° unter Glocke aufbewahrt, werden dem Auge am 2. Tage deutlicher, am 3. Tage als feinste Punkte erkennbar; bis zum 5. Tage sind sie auch bei schwacher Vergrößerung einander sehr ähnlich; in auffallendem Lichte zeigen sie einen erkennbaren, rosa Schein. Bei weiterem Wachstum, z. B. am 8. Tage, zeigen die Kolonien von K_2 und K_9 bei 100-facher Vergrößerung (16 mm Apochr., Ok. 8) ein feines Korn, welches sie auch weiterhin beibehalten. Der Rand bleibt glatt; höchstens bildet sich bei einzelnen Kolonien ein schwacher Randwulst; auch im Alter von 4 Wochen sind die Kolonien mit gelbrosa Farbe durchsichtig; in der Mitte etwas dicker und dunkler. Das Wachstum hört nach 14 Tagen, wenn der Durchmesser 1,5—1,7 mm bei K_2 und etwa 1 mm bei K_9 erreicht hat, auf; die Oberfläche war bei beiden Arten glatt und stark glänzend; im Alter von 4 Wochen hatten sich bei K_2 in ungefähr der Hälfte der Kolonien undurchsichtige Punkte, aus kohlensaurem Kalk bestehend, abgeschieden; bei K_9 fehlten solche.

Bei K_4 und K_{63} zeigen die 8 Tage alten Kolonien ein sehr grobes Korn, welches schon vom 5. Tage ab zu bemerken ist; die Oberfläche erscheint matt. Bei K_4 bildet sich im Alter von 14 Tagen ein deutlicher Ring, von welchem nach außen hin ein gezackter Rand sich vorschiebt. Im Alter von 4 Wochen zeigen die Kolonien meist 2 dunkle Ringe und sind umgeben von undurchsichtigen, aus kohlensaurem Kalk bestehenden Punkten; selten befinden sich solche innerhalb der Kolonie.

K_{63} zeigte eine Zeitlang nach der Isolierung eine auffallende Verschiedenheit der Kolonien gegenüber den anderen Kulturen. Die Oberflächenkolonien verloren nach 4—5 Tagen ihre runde Form und wuchsen, nach Bildung eines kräftigen Wulstes, in 3—5-eckiger Form weiter; bei schwacher Vergrößerung erschien der Wulst wie umgeschlagen und völlig undurchsichtig. Auf 6-proz. Gelatine zeigte sich diese Erscheinung nicht; auch hat sich diese Fähigkeit, eckige Kolonien zu bilden, bei Wiederaufnahme der Arbeiten nach $1^1/_2$ Jahren verloren; die Energie des Wachstums hat sich also verstärkt. Einzeln liegende Kolonien auf Gelatine erreichen bei K_4 1—1,2 mm, bei K_{63} 0,9—1,0 mm Durchmesser.

Deutliche Verflüssigung der Gelatine wurde bei keiner der 4 Arten bemerkt; doch erschienen die Kolonien von K_4 im Alter von 14 Tagen gerade erkennbar eingesunken; die Verflüssigung war jedoch eine so geringe, daß die Schale noch am 28. Tage zum Zweck einer photographischen Aufnahme senkrecht gestellt werden konnte, ohne daß die Kolonien ihre Lage veränderten.

Im Alter von 3 Wochen hatten sich in vielen Kolonien von K_4 und K Heim 1—5 undurchsichtige Punkte von kohlensaurem Kalk abgeschieden, welche bei K_{63} nicht auftraten.

Auf Harnagar, bereitet aus frischem, menschlichem, mit etwas kohlensaurem Ammon versetzten Harn und 1,5 Proz. Agar, wuchsen alle

1*

4 Arten bei 28° in 24 Stunden ziemlich gut; K_{63} zeigte viele gut bewegliche Diplokokken.

Auf deutlich alkalischem Kaliumphosphat-Agar fand bei 28° nur in den ersten 2 Tagen ein so geringes Wachstum im Ausstrich statt, daß dieses durch den beim Impfen mitübertragenen peptonhaltigen Nährboden bedingt erscheint; geschieht die Uebertragung mit wenig in Wasser verteiltem Material, so bleibt eine Bildung von Kolonien aus.

Auf dem vorstehenden Agar mit Zusatz von 0,5 Proz. Asparagin wuchsen mäßig gut K_2 und K_9; schlecht K_{63}, nicht K_4.

Auf Loeffler-Serum wuchsen K_2, K_9 und K_{63} gut, mit gelbrosa Farbe; K_4 hatte sich auch nach 7 Tagen schlecht entwickelt.

Auf Rinderserum zeigten K_2 und K_9 gutes Wachstum und rosa Rasen, K_4 und K_{63} nicht sicheres Wachstum.

Lackmusmolke blieb nach Beimpfung mit K_4 und K_{63} bei 28° 3 Tage lang unverändert und erschien eine Spur röter bei K_2 und K_9; 24 Stunden später war sie bei K_9 deutlich rot; am 10. Tage war sie bei K_4 neutral geblieben, bei K_2 und K_{63} blau und bei K_9 rot geworden.

In steriler Milch tritt in den ersten 8—10 Tagen eine bemerkbare Veränderung nicht auf; am 12. Tage zeigte das Fett einen Rosaschein bei K_2 und K_9 und war am 18. Tage ziemlich kräftig gelbrosa gefärbt; bei K_4 und K_{63} war eine Färbung nicht deutlich wahrzunehmen; auch nach 4 Wochen war die Milch nicht geronnen.

Auf Kartoffeln, vor dem Sterilisieren mit kohlensaurem Ammon versetzt, also alkalisiert, wächst bei 16—20°:

a) in 5—6 Tagen K_2 sehr mäßig gelblich,
K_4 gut mit orange Farbe,
K_9 gut rosa,
K_{63} nicht sicher erkennbar.
b) in 15—16 Tagen K_2 gelblich schmierig,
K_4 sehr gut orange,
K_9 sehr gut rosa,
K_{63} schwach gelborange.

Bei 37° auf gewöhnlichem Agar wuchs in 24 Stunden nur K_2 gut; dagegen entwickelten sich auch nach 48 Stunden die 3 anderen Kulturen nicht; letztere hierauf bei 28° gehalten, wuchsen gut, und zwar K_9 und K_{63} nach 24, K_4 nach 48 Stunden.

Die Menge des gebildeten Farbstoffes hängt vom Nährboden ab; farblos ist der Rasen auf Kaliumphosphat-Asparagin- sowie auf Harnagar; sehr gering ist die Färbung auf Heuinfus-Pepton- und Spirillen-Agar; ziemlich kräftig auf gewöhnlichem Agar und auf Kartoffeln; am stärksten auf Gelatine, auf welcher die Färbung schon am 2. Tage deutlich erkennbar ist. Auf diesem Nährboden nimmt die Farbstoffmenge, gleichgültig, ob die Platte dünn oder dicht besäet ist, auch dann noch zu, wenn die Kolonien ihren größten Durchmesser erlangt haben, so daß schließlich, z. B. bei K_9, die Farbe an hellrotes Fleisch erinnert.

Die Färbung nach Gram fällt bei K_2 negativ aus, sobald die Behandlung mit Alkohol 5 Minuten dauert; die anderen 3 Arten ertragen eine solche mindestens 10 Minuten lang, ohne an Kraft der Färbung einzubüßen.

Um eine Verschiedenheit gegenüber einer Anzahl von Zuckerarten festzustellen, wurden 400 ccm gewöhnlicher Agar mit Lackmustinktur gefärbt, mit Salzsäure bis zur neutralen Färbung versetzt, dann auf 50 ccm 0,5 g der betreffenden Zuckerart zugefügt, abgefüllt, sterilisiert und schräg gelegt. Nach Impfung des Quetschwassers mit reichlichem

Material und Ueberfließenlassen entwickelt sich bei 28° auf der schrägen Oberfläche ein kräftiger Rasen; von den dünnen Schichten oben schreitet die Farbenveränderung nach unten fort; da aus dem Pepton Ammoniak gebildet wird, überwiegt erst nach einigen Tagen dieses oder die aus dem Zucker gebildete Säure; auch schlägt mitunter die Reaktion um, wie z. B. bei K Heim auf Drigalski, wo die blaue Färbung der oberen Schichten nach 5 Tagen in Rosa und weiterhin in Dunkelrot bis zum Boden umschlug, oder bei K_4 auf Maltose. In diesem Fall waren in den ersten 4 Tagen 0,7 des Agars blau gefärbt, vom 5.—7. Tage blaurosa, vom 8.—10. rosablau, der Rasen deutlich rosa; ebenso verschwand bei K_4 auf Mannitagar die blaue Farbe in der oberen Hälfte nach 4 Tagen und machte allmählich der neutralen Platz. Das Endresultat nach 10 Tagen war folgendes: Während K_2 aus Milchzucker in Drigalski, Dextrose, Maltose, Mannit, Rhamnose und Saccharose keine Säure, resp. mehr Alkali als Säure bildet, daher den Lackmusnährboden blau färbt, wird von K_4 aus Dextrose und Rhamnose so viel Säure gebildet, daß der Nährboden bis unten hin dunkelrot wird. K_9 rötet Drigalski, macht also Milchsäure; K Heim führt nicht nur Milchzucker, sondern auch Dextrose und Rhamnose in Säure über. Aus Maltose, Mannit und Saccharose wurde von keiner Art mehr Säure als Alkali gebildet; der Nährboden blieb neutral oder wurde gebläut.

	K_2	K_4	K_9	K_{68}	K Heim	ein gelber Coccus
Drigalski	neutral	neutral	rot	neutral	rot	blau
Dextrose	blau	rot	blau	„	„	rot
Rhamnose	„	„	rot	blau	„	blau

Ich lege auf diese Unterschiede kein besonderes Gewicht, da z. B. ein chromgelber Coccus, welcher mit K_2 auf denselben Nährböden verglichen wurde, sich von letzterer Kultur auch nur dadurch unterschied, daß er Dextroseagar rötete.

Die Vermutung, daß die 4 beweglichen Rosakokken einer und derselben Art angehören, hat sich nach den obigen Untersuchungen nicht bestätigt; doch ziehe ich es vor, sie als nahe verwandt, unter der in der Ueberschrift angegebenen Bezeichnung als kleine Gruppe zusammenzufassen und nur mit Nummern statt mit besonderen Namen zu bezeichnen.

Ehe ich mich entschlossen habe, die obige Gruppe als neu aufzustellen, habe ich die Beschreibung der in Migulas und Matzuschitas Werk aufgeführten, mit rosa oder roter Farbe wachsenden Mikrokokken und Sarcinen studiert, um festzustellen, ob die obigen, dem Anschein nach häufigen Bakterien nicht schon beschrieben sind. Wenn ich auch von der Beweglichkeit absehe, so fehlen doch bei diesen Beschreibungen so viel Angaben, daß eine sichere Bestimmung, ob sie bereits als unbewegliche Kokken beschrieben sind, nicht möglich ist. Pakete werden von ihnen nicht gebildet, auch nicht in alkalischem Heuinfus; es kommen also alle roten und orange Sarcinen nicht in Betracht; am nächsten stehen sie den von Frankland beschriebenen Micrococcus rosaceus und roseus. Letzterer, bei Eisenberg subroseus und rubiginosus, verflüssigt die Gelatine in einigen Tagen, während diese Eigenschaft der Gruppe abgeht; vom Micrococcus rubens mit 2—3 μ im Durchmesser unterscheiden sie sich, sogar lebend gefärbt, durch bedeutend geringere Größe, welche ungefähr die Hälfte beträgt. (G. C.)

Herauszüchtung eines Paratyphus B-Stammes aus einem Typhusstamm in Rinderdarmschleim.

Von Stabsarzt Dr. **Köhlisch,**
Hygieniker beim Korpsarzt des V. Res.-Korps.

Von den zahlreichen Versuchen über Variabilität der Bakterien, die ich während des Krieges angestellt habe, bedürfen die meisten noch weiterer Prüfung. Der im Folgenden beschriebene erscheint mir aber bei seinem gewiß auffälligen Ergebnis doch so eindeutig, daß ich glaube, ihn veröffentlichen zu können.

Was mich zu diesen Versuchen anregte, und warum ich gerade dazu kam, Bakterien im Darmschleim zu prüfen, habe ich in einer früheren Veröffentlichung dargelegt[1]). Ob diese Ansichten richtig sind, mag völlig dahingestellt bleiben; jedenfalls dienten sie mir als heuristische Arbeitshypothese.

Die Versuche wurden im bakteriologischen Laboratorium beim Festungslazarett Thorn, das ausgezeichnet eingerichtet war, angestellt. Ich arbeitete mit einem Typhusstamm, der mir im Februar 1915 von Herrn Gildemeister aus dem Hygienischen Institut Posen geschickt war. Ich weiß nichts weiter von ihm, als daß er dort vor der Absendung agglutinatorisch und biochemisch geprüft war. Auch ich selbst habe ihn mehrfach geprüft, nie etwas Auffälliges, insbesondere Neigung zu Spaltung oder Aenderung an ihm bemerkt. — Vor der Beimpfung der Röhrchen war er mehrfach über Endo-Platten geschickt. Die Röhrchen wurden aus isolierten Kolonien beimpft.

Es wurden folgende Röhrchen angelegt:

1) 29. April 1915 Kiefernadelhumus (etwa 1 Fingerhut + 3—4 ccm Wasser).
2) 29. „ 1915 Laubwaldhumus (dgl.).
3) 29. „ 1915 Gartenerde (dgl.)
4) 29. „ 1915 Pferdemist (dgl.).
5) 30. „ 1915 Kuhmist (dgl.).
6) 22. Mai 1915 Darmschleim von einer Kuh ohne Wasserzusatz.

Alle Röhrchen wurden vor der Beimpfung an 3 aufeinander folgenden Tagen (d. h. am 27., 28. und 29. April, bzw. 28., 29., 30., bzw. 20., 21., 22. Mai) je 1 Stunde im Kochschen Dampftopf (nicht Autoklaven) sterilisiert, am letzten Tage nach dem Erkalten beimpft, dann dauernd im Brutschrank bei 37° gehalten.

Die Resultate waren verschieden: In 1, 2 und 3 ging der Stamm einfach langsam zugrunde, ohne jede Aenderung und ohne irgendwelche auffällige Erscheinungen an den Kolonien. Von Aussaat zu Aussaat wurde die Zahl der auf den Endo-Platten aufgehenden Kolonien geringer. No. 1 war am 8. Mai, No. 2 am 13. Mai, No. 3 am 27. Mai eingegangen.

In Röhrchen No. 4 und 5 spaltete sich der Stamm je in 2 verschiedene Kolonientypen, die jedoch beide die Typhusnatur bewahrten.

In Röhrchen No. 6 dagegen traten auffällige Veränderungen ein, von denen die interessanteste die Abspaltung eines Paratyphus B-Stammes war.

---

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1916. No. 14; übrigens auch schon in Zeitschr. f. Hyg. Bd. 80. H. 3.

Zu 1—3 sind keine Protokolle nötig, zu 4—6 folgen sie hier:

4) Pferdemiströhrchen.

29. April 15. Beimpft mit Typhus „Posen“, sofort danach eine Endo-Platte ausgestrichen (No. 1). Röhrchen in den Brutschrank von 37°.

30. Mai 15. Auf Platte 1 nichts Besonderes; Probeagglutination nur mit Typhusserum 1 : 100 positiv.

Neue Endo-Platte aus dem Röhrchen (No. 2).

1. Mai 15. Auf Platte 2 nichts Besonderes. Probeagglutination desgleichen.

5. Mai 15. Neue Endo-Platte (No. 3).

6. Mai 15. Nichts Besonderes.

8. Mai 15. Scheinbar eine Aenderung; aber Probeagglutination nur mit Typhusserum 1 : 100 positiv. (Was hier eingetreten war, ob Bildung einer neuen Kolonieform, Knopfbildung oder dergleichen, habe ich leider im Protokoll nicht vermerkt.)

11. Mai 15. Endo-Platte No. 4 vom Ausgangsröhrchen.

12. Mai 15. Nichts Besonderes; Probeagglutination nur Typhusserum 1 : 100 positiv.

16. Mai 15. Endo-Platte No. 5.

17. Mai 15. Nichts Besonderes.

21. Mai 15. Endo-Platte No. 6.

22. Mai 15. 2 Typen von Kolonien auf ihr gewachsen:

1) kleine, rötliche, mit glattem Rande;

2) blasse, mit gezacktem Rande.

Beide Typen werden von Typhusserum 1 : 100 sofort agglutiniert.

Jeder Typus wird für sich auf Endo-Platte in Verdünnung ausgesät.

23. Mai 15. Platte vom Typus 1 nur Kolonien dieses Typus.

Platte vom Typus 2 nur Kolonien dieses Typus.

26. Mai 15. Endo-Platte No. 7 vom Ausgangsröhrchen.

27. Mai 15. Viele Kolonien vom Typus 1, wenige vom Typus 2.

Mikroskopisch: Typus 1: kleine, aber plumpe Individuen.

Typus 2: lange Stäbchen, ganz auffallende Fadenbildungen.

Große Agglutination:

	Typus 1:	Typus 2:
Typhusserum:	1 : 12 800	1 : 6400
Paratyphus A-Serum:	negativ	negativ
„ B- „	„	„
Gärtner-Serum:	„	„

Bunte Reihe:

28. und 29. Mai 15:	Typus 1:	Typus 2:
Lackmusmolke:	rot	rot
Traubenzucker-Agar:	kein Gas	kein Gas
Barsiekow-Traubenzucker:	leicht rot	leicht rot
„ -Milchzucker:	blau	blau
„ -Mannit:	Spur rot	Spur rot

31. Mai 15. Endo-Platte No. 8 aus Ausgangsröhrchen.

1. Juni 15. Nur Typus 2. Probeagglutination nur mit Typhusserum 1 : 100 positiv.

4. Juni 15. Endo-Platte No. 9.

5. Juni 15. Nur Typus 2, nichts Besonderes.

5) Kuhmiströhrchen:

30. April 15. Beimpfung (Röhrchen E). Sofort danach eine Endo-Platte in Verdünnung angelegt (No. 1). Röhrchen in den Brutschrank von 37°.

1. Mai 15. Nichts Besonderes: Probeagglutination mit Typhusserum 1 : 100 positiv. Endo-Platte No. 2 vom Kuhmiströhrchen.

2. Mai 15. Ohne Besonderheiten.

5. Mai 15. Endo-Platte No. 3.

8. Mai 15. Bis heute ohne Besonderheiten.

11. Mai 15. Endo-Platte No. 4.

12. Mai 15. 2 Typen von Kolonien: glattrandige und gezackte. (Aus äußeren Gründen eine Prüfung zunächst nicht möglich.)

16. Mai 15. Endo-Platte No. 5.

17. Mai 15. 2 Typen von Kolonien:

1) kleine, rötliche mit glattem Rande.

2) blasse mit gezacktem Rande.

Beide werden von Typhusserum 1 : 100 sofort agglutiniert. Von beiden Typen Endo-Platten in Verdünnungen.

18. Mai 15. Auf der Platte vom Typus 1 nur die kleinen, rötlichen glattrandigen Kolonien. Typhusserum 1 : 100 sofort positiv.

Typus 2 hat wieder 2 Untertypen gebildet:
a) rötliche, glattrandige, die bei der Probeagglutination schnell agglutiniert werden,
b) zackige, helle, die langsam agglutiniert werden.

Große Agglutination bei beiden mit Typhusserum positiv 1 : 3200.

Bunte Reihen und Endo-Platten von a und b.

19. Mai 15.	Typus 2a	Typus 2b
Lackmusmolke:	rot (dauernd)	rot (dauernd)
Traubenzuckeragar:	kein Gas	kein Gas
Traubenzucker-Barsiekow:	blau	blau
Milchzucker „	„	„
Mannit- „	„ (nach 3 Tagen rötlich)	„ (nach 3 Tagen rötlich)

Auf jeder der beiden gestrigen Endo-Platten sowohl zackige, helle, wie glattrandige rötliche Kolonien.

21. Mai 15. Endo-Platte No. 6 vom Ausgangsröhrchen E.

22. Mai 15. Beide Kolonientypen. Mit jedem wird ein neues Kuhmiströhrchen beimpft (E_1 die glattrandigen, E_2 die zackigen).

26. Mai 15. Endo-Platte No. 7 vom Ausgangsröhrchen E und Endo-Platten (No. 1) von E_1 und E_2.

27. Mai 15. Endo-Platte No. 7: Spärliches Wachstum.
Aus E_1 nur glattrandige Kolonien gewachsen.
Aus E_2 viele glattrandige, rote und wenige zackige, helle Kolonien gewachsen.
Von E_2 beide Typen auf Endo-Platten.

28. Mai 15. Die blassen Kolonien haben sich in blasse und rötliche gespalten.
Die rötlichen haben sich nur als rötliche fortgepflanzt.
Bunte Reihe von beiden Typen.

29. Mai 15. Bei beiden Typhusreaktion.

31. Mai 15. Von allen 3 Röhrchen Endo-Platten (Platte 8 vom Ausgangsröhrchen E, Platten 2 von E_1 und E_2).

1. Juni 15. Platte 8 nur blasse Kolonien.
Platte 2 von E_1 nur glattrandige rötliche;
Platte 2 von E_2 beide Typen gewachsen. Endo-Platten.

2. Juni 15. Von den glattrandigen, rötlichen nur solche Kolonien, von den zackigen beide Typen.
In der Agglutination kein Unterschied.

4. Juni 15. Endo-Platten von allen 3 Röhrchen (No. 9 vom Ausgangsröhrchen E, No. 3 von Röhrchen E_1 und E_2).

5. Juni 15. Platte 9: kein Wachstum mehr.
Platte 3 von E_1 nur glattrandige rötliche Kolonien.
Platte 3 von E_2 zackige und glattrandige, beide gleich stark durch Typhusserum agglutiniert.

6) Rinderdarmschleimröhrchen.

20. Mai 15. Der Dünndarm einer eben geschlachteten Kuh wird aufgeschnitten, mit kleinen Holzbrettchen Schleim von der Wand geschabt, in sterile Reagenzröhrchen gefüllt, etwa 4—5 cm hoch. Diese werden am 20., 21. und 22. Mai 1915 je 1 Stunde im Kochschen Dampftopf fraktionniert sterilisiert (nicht im Autoklaven).

22. Mai 15. Nach Erkalten wird in ein Röhrchen (F) etwas von einer Kolonie des Typhusstammes eingesät. Das Röhrchen kommt in den Brutschrank von 37°.

26. Mai 15. Aus dem Schleimröhrchen wird eine Endo-Platte beimpft (No. 1).

27. Mai 15. Ueppiges Wachstum. 2 Typen von Kolonien:
1) kleine, rötliche glattrandige, sehr spärlich; mikroskopisch: kleine, zarte Stäbchen, gleichmäßig gefärbt. Probeagglutination nur Typhusserum 1 : 100 positiv;
2) große, blasse „weinblattförmige“, sehr zahlreich; mikroskopisch: plumpe Stäbchen, segmentierte Färbung. Probeagglutination: Typhusserum 1 : 100 und 1 : 10 negativ, Paratyphus B-Serum 1 : 10 stark, 1 : 100 schwach positiv.
Von beiden Typen werden abgestochen Endo-Platten und Neutralagarplatten.

28. Mai 15. Beide Typen von Kolonien wachsen auf beiden Plattensorten in Reinkulturen ohne neue Abspaltungen. 1 bildet auf Neutralagar kleine, undurchsichtige, gelbliche Kolonien, 2 große durchscheinende.

Große Agglutination:

	Typus 1:	Typus 2:
Typhusserum:	1 : 12 800	negativ
Paratyphus A-Serum:	negativ	„
„ B-Serum:	„	1 : 6400
Gärtner-Serum:	„	1 : 800.

Bunte Reihe von beiden Typen:

29. Mai 15.	Typus 1:	Typus 2:
Lackmusmolke:	1. Tag rot, 2. Tag rot	1. Tag rot, 2. Tag blau
Traubenzuckeragar:	kein Gas	Gas
Traubenzucker-Barsiekow:	rötlich	rot, geronnen
Milchzucker- „	blau	blau
Mannit- „	„	rot.

Es wird nun sowohl Typus 1 wie Typus 2 auf je eins der am 20. Mai gewonnenen Schleimröhrchen gebracht (F_1 und F_2).

4. Juni 15. Von Röhrchen F (No. 2), F_1, F_2 je eine Endo-Platte in Verdünnungen ausgestrichen.

5. Juni 15[1]). Aus F_1 sind nur kleine, glattrandige Kolonien gewachsen, agglutinatorisch und biochemisch Typhus. Bis 9. Juni keine Aenderung.

Aus F_2 erhielt ich wieder 2 Typen:

a) kleine, glattrandige mit Typhusreaktion,

b) große mit zackigem Rande, die bei der Probeagglutination sowohl durch Typhus- wie durch Paratyphus B-Serum agglutiniert wurden, aber nicht mehr genauer geprüft werden konnten.

Auf Platte 2 aus Röhrchen F wachsen auch wieder 2 Kolonientypen ähnlich den unterm 27. Mai beschriebenen, die jedoch beide bei der Probeagglutination von beiden Sera beeinflußt werden. Eine Austitrierung ist nicht mehr möglich[2]).

Die Kolonientypen sind bei 4, 5 und 6 immer dieselben, doch kommt bei 6 noch eine sehr starke biologische Differenzierung hinzu.

Es besteht folgende Reihe:

1) Kiefernadelhumus: Absterben binnen 10 Tagen, keine Aenderung.

2) Laubwaldhumus: Absterben binnen 14 Tagen, keine Aenderung.

3) Gartenerde: Absterben binnen 4 Wochen, keine Aenderung.

4) Pferdemist: Kein Absterben in der Beobachtungszeit (5 Wochen), Aenderung nach 3 Wochen, wenig bedeutend.

5) Kuhmist: Kein Absterben binnen 5 Wochen, Aenderung nach 14 Tagen, wenig bedeutend.

6) Rinderdarmschleim: Für Beurteilung der Lebensdauer ist die Beobachtung zu kurz, doch ist notiert: „üppiges Wachstum". Aenderung binnen 4 Tagen und sehr bedeutend. Aehnliche Beobachtungen habe ich mehrfach gemacht. Während die gewöhnlichen reizlosen Laboratoriumsnährböden (insbesondere Bouillon) einen Stamm wochen- und monatelang leben lassen und in ihnen entweder gar keine oder ganz unbedeutende Aenderungen, und zwar sehr spät, eintreten, kam es in derartig „differenten" Nährböden entweder zu schnellem Absterben oder zu schnellen Aenderungen teils unbedeutender, teils so auffälliger Art, daß ich die Erscheinung noch durch weitere Versuche prüfen will.

Ich will nicht verschweigen, daß ich das hier berichtete Ergebnis in mehreren gleichen Versuchen nicht gehabt habe. Auch bei anderen Versuchen geschah es mehrfach, daß ich ein einmal gewonnenes Ergebnis nicht wieder beobachten konnte. Die Gründe hierfür kenne ich noch nicht.

Mag man also dem Versuch eine Deutung geben, welche man will: Ceterum censeo: die Variabilität der Bakterien muß nach Intensität und Extensität mit allen Mitteln — vor allem experimentell — studiert werden.

Herr Geheimrat Reichenbach in Göttingen hatte die Güte, diese Arbeit durchzusehen; ich sage ihm dafür meinen ergebensten Dank.

(G.C.)

1) Die Versuche mußten schnell beendigt werden, da ich wieder in meine Feldstelle zurückversetzt wurde. 2) Es wurden jetzt auch noch speichenradförmige Kolonien beobachtet, die aber nicht mehr geprüft wurden.

Nachdruck verboten.

Typhusbekämpfung im Reiche und Typhusschutzimpfung.

Von Prof. Dr. **E. Marx,**
Oberstabsarzt und Korpshygieniker.

Daß eine systematische Typhusbekämpfung, wie sie bei uns betrieben wird, große Erfolge hat, ist zweifellos. Sie setzte in der Mitte des vorigen Jahrhunderts ein mit der Verbesserung der hygienischen Verhältnisse, ganz besonders mit der immer weiter durchgeführten Wasserversorgung und Kanalisation der Städte, und zwar mit einem solchen Erfolg, daß der Typhus als ständige Endemie in den sanierten Städten schwand, und nur, abgesehen von einzelnen Epidemien, deren Aufklärung später meist gelang, noch der „physiologische Typhus" der Großstadt zurückblieb.

Die Entdeckung des Typhusbacillus, das Studium seiner Verbreitung und die dann 1903 auf Kochs Veranlassung zum ersten Male im Westen in systematischer Weise durchgeführte Typhusbekämpfung des Reiches, die den Quellen des Typhus nachging, die die Kranken und Bazillenträger aufsuchte und versuchte, unschädlich zu machen, und die mit immer größeren Mitteln betrieben wurde (1903 war dieser Etatsposten 150000 M., 1912 1175000 M.), war nicht ohne Erfolg. Die Zahl der Typhustodesfälle stellte sich in den Jahren 1904 bis 1913, wie folgt:

Jahr	Zahl der Todesfälle	Zahl der Einwohner	Es starben von 100000 Einwohnern
1904	4170	59193031	7,1
1905	3785	60393243	6,3
1906	3478	60641278	5,8
1907	2983	61260509	4,9
1908	2929	62111705	4,7
1909	2620	62954673	4,3
1910	2544	63824043	4,0
1911	3166	64677362	4,3
1912	2119	64925993	3,3
1913	2544	ca. 65000000	3,9

Das so erreichbare Minimum scheint demnach etwas unter 4,0 zu liegen. Und doch muß ein weiteres Herabsinken unter allen Umständen erstrebt werden. Wenn 1913 2544 Menschen an Typhus gestorben sind, so bedeutet dies eine Morbidität (10 Proz. Mortalität angenommen) von rund 25000, von denen etwa 7 Proz. Bazillenträger werden; das ist immer noch eine recht hohe Zahl.

Ein bedeutungsvoller Vorschlag, der uns sicher weiter helfen würde, war der von M. Neißer[1]), der verlangte, daß der Typhus Aufnahme in das Reichs-Seuchengesetz findet, und daß schon der Verdacht meldepflichtig sei. Ferner verlangt Neißer, daß ein Typhusparagraph geschaffen werde, der die Fragen: Träger und Berufsausübung, Träger und Untersuchungszwang und die Invalidisierung des Trägers umfaßt.

Die Durchführung dieser Vorschläge würde sicher ein bedeutender Schritt vorwärts sein, aber auch sie würde den Typhus nicht ausrotten können, denn alle Ausscheider und Träger würde man auch so nicht

1) Neißer, M., Typhus und Krankenpflegepersonal. Berlin (J. Springer) 1913.

fassen. Das wäre schon deshalb unmöglich, weil selbst eine 10-malige Untersuchung nie die Gewißheit schafft, daß ein Mensch kein Ausscheider ist, und so würde an vielen alten Endemieherden die Typhusinfektion doch weiter haften und würde von dort sich immer wieder ausbreiten und bei der Unmöglichkeit, alle Träger bakteriologisch nachzuweisen, wieder neue Herde entstehen lassen.

Es haben nun frühere Vorgänge in der amerikanischen Armee, dann solche in der englischen Kolonialarmee und in Japan bei Heer und Flotte und schließlich dieser Krieg gezeigt, daß das, was von manchen, so von mir, schon immer gefordert wurde, nämlich eine zwangsweise allgemein durchgeführte Typhusschutzimpfung, tatsächlich selbst unter den schwierigsten Verhältnissen gestattet, des Typhus Herr zu werden. Dank der Typhusschutzimpfung ist der Typhus, der Schrecken der früheren Kriege, für unser Heer völlig bedeutungslos geworden.

Große Kreise des Volkes standen bisher jeder Impfung feindlich gegenüber. Jetzt ist es der Mehrzahl in unserem Volke klar geworden, daß nur die Schutzimpfung gegen Cholera und Typhus endgültig helfen kann, wie sie uns gegen die Pocken geholfen hat. Wer z. B. jetzt nicht erkannt hat, daß wir dank der Schutzimpfung in einem choleraverseuchten Lande Krieg führen können, ohne unsere Truppen, wie früher, zu dezimieren und kampfunfähig zu machen, und ohne der Heimat diese asiatische Geißel zu bringen, dem ist nicht zu helfen. Impfgegner wird es natürlich immer geben; aber diese zerfallen in 2 Gruppen, in die Fanatiker, für die die Impfgegnerschaft ein Dogma ist, mit diesen soll und kann man nicht rechten, und dann, und das ist die Mehrzahl, in die Mitläufer, die rein psychologische Gründe in dieses Lager getrieben haben. So etwas Opposition, bei der man seine Haut nicht zu Markte trägt — wenn die Pocken nahen, so läßt man sich doch impfen — und das mannhafte Nörgeln an staatlichen Einrichtungen und das Gefühl, viel, viel klüger zu sein als die verbohrten Schulmediziner, kurz die Eitelkeit und der Wunsch nach Originalität ist es doch, das die meisten Mitläufer schafft. Jetzt ist ihnen das Wasser abgegraben, aber nur für kurze Zeit, denn die Dummheit siegt schließlich doch, und darum heißt es, bald zu handeln.

Nehmen wir auch die Typhusschutzimpfung in unsere methodischen Kampfmittel auf, so muß es gelingen, des Typhus Herr zu werden, allerdings nicht von heute auf morgen, aber in 1 bis 2 Menschenaltern. Bleibt der Schutzgeimpfte für längere Zeit infektionsunfähig, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß er Bazillenträger oder Dauerausscheider wird, minimal. Daran ändert es auch nichts, wenn im Kaninchenexperiment festgestellt ist, daß prophylaktische Impfungen Kaninchen nicht davor schützen, daß sie durch Gallenblasenimpfungen zu Dauerausscheidern gemacht werden können [Uhlenhuth und Messerschmidt[1])]. Die quantitativen usw. Verhältnisse bei der natürlichen Infektion sind eben himmelweit von den Bedingungen des Experiments zerschieden.

Als das Mindestmaß der Forderungen kann ich nur das wiederholen, was ich[2]) schon 1914 geschrieben habe:

1) Uhlenhuth u. Messerschmidt, Deutsch. med. Wochenschr. 1913.

2) Marx, E., Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. [Bibliothek von Coler- v. Schjerning. 3. Aufl. Berlin. (A. Hirschwald) 1914.]

„Die Konsequenzen, die aus diesem Stand der Dinge zu ziehen sind, sind meines Erachtens völlig eindeutig. Daß wir mit unseren prophylaktischen Maßnahmen als solchen des Typhus niemals völlig Herr werden, habe ich wohl zur Genüge gezeigt. Hier helfen nur die großen Mittel, und das ist einzig und allein die Schutzimpfung, selbstverständlich ohne auch nur eine einzige der hygienischen Maßnahmen außer acht zu lassen, die alle nötig sind, wenn wirklich hier mal ein Ende gemacht werden soll.

Ich halte es für nötig, daß zunächst alle die Personen, die der Infektion in größtem Maßstabe ausgesetzt sind, und das sind in erster Linie die Krankenpfleger und -pflegerinnen, sowohl in ihrem eigenen Interesse wie in dem ihrer Mitmenschen immunisiert werden. Dann wäre nach amerikanischem Muster die zwangsweise Impfung in der Armee durchzuführen, denn sie schafft sofort einen großen Stamm typhusimmuner Menschen, ein großer Vorteil für Friedens- und vor allem für Kriegszeiten. Schließlich werden Orte mit endemischem Typhus nur durch generelle Impfungen, vor allem der Kinder und jungen Leute, zu sanieren sein.“

Ich möchte hier noch hinzufügen, daß ich jetzt mehr wie je davon überzeugt bin, daß ich recht hatte, als ich dafür eintrat (l. c.), „dort, wo gegen Typhus geimpft wird, auch noch eine gewisse Quote Paratyphus-Antigen beizufügen“. Wo Typhus ist, ist auch meist Paratyphus A und B. Eine solche Simultanimpfung ist auch kein Novum, da solche schon lange in Frankreich [Vincent[1])], Japan [Kabeshima[2])] und Ceylon [Castellani[3])] ausgeführt sind.

Wenn es gelingt, die Forderungen Neißers zum Gesetz zu machen und für diese hier bezeichneten Impfungen den gesetzlichen Zwang zu erreichen, denn nur der Impfzwang gibt die Möglichkeit der Durchführung der Sanierungsarbeit, dann zweifle ich nicht, daß die noch immer übriggebliebenen Wege der Fortpflanzung und Weiterverbreitung des Typhus verstopft werden. Allerdings kann dies, wie ich immer wieder betonen möchte, da die Verhältnisse so ganz anders liegen, wie bei den Pocken, nur in jahrzehntelanger, methodischer und nicht unterbrochener Arbeit erreicht werden.

Aber wie Deutschland heutzutage tatsächlich pockenfrei ist und nur hin und wieder durch Einschleppung von außen einzelne Pockenfälle vorkommen, so wird es dann im Laufe der Zeit auch mit dem Typhus gehen. Es besteht keine gottgewollte Abhängigkeit zwischen dem Typhus und dem Menschen, und auch der Typhus muß, wie die Pocken, in die Reihe der Krankheiten gebannt werden können, die so selten sind, daß sie den meisten Aerzten nie zu Gesicht kommen. (G. C.)

---

1) Vincent, Compt. rend. hebdom. Acad. d. scienc. Paris 1912.
2) Kabeshima, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 74. 1914.
3) Castellani, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 72. 1914.

Ueber die Reinzüchtung der Krankheitserreger des malignen Oedems und Gasbrandes aus infizierten Wunden.

[Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.]

Von **Eugen Fraenkel**, Hamburg.

Mit 1 Tafel.

Die ungeheuer große Zahl von Fällen mit Gasbildung in den Geweben einhergehender Wundinfektionskrankheiten, die während dieses Weltkrieges namentlich auf dem westlichen Kriegsschauplatz zur Beobachtung gelangt und als Gasbrand, Gasphlegmone, malignes Oedem, Gasödem bezeichnet worden sind, hat zu einer wahren Flut von Veröffentlichungen Anlaß gegeben; auch von seiten solcher Autoren, denen diese Erkrankungen vor dem Kriege kaum dem Namen nach, sicher aber nicht aus eigener Erfahrung bekannt gewesen sind. Ein nicht geringer Teil dieser Arbeiten beschäftigt sich mit der Erforschung der Aetiologie der in Rede stehenden Krankheiten, aus denen so viel hervorgeht, daß außer dem von mir im Jahre 1892 entdeckten grampositiven, unbeweglichen und unbegeißelten, jetzt als Fraenkelscher Gasbacillus bekannten Stäbchen gleichfalls grampositive, begeißelte, in die Gruppe der malignen Oedembazillen gehörige Anaërobier in Betracht kommen. Wer immer Gelegenheit gehabt hat, sich eingehender dem Studium dieser Krankheiten und ihrer Erreger zu widmen, wird sich sehr bald überzeugt haben, daß ihre Züchtung aus Wundmaterial nicht ganz einfach, ja nicht selten mit erheblichen Schwierigkeiten verknüpft ist; ganz besonders dann, wenn es sich um Mischinfektionen mit mehreren Anaërobiern handelt, mögen diese nun, wie die beiden genannten, menschen- (und tier-)pathogen sein, oder sich dem Tierkörper gegenüber indifferent verhalten. Denn darüber möchte ich schon hier keinen Zweifel lassen, daß man bei den uns beschäftigenden Wundinfektionen auch solchen Anaërobiern begegnet, die unseren gegen Gasbrand und maligne Oedembazillen sehr empfindlichen Versuchstieren gegenüber gar keine krankmachende Wirkung entfalten, für den Verlauf der genannten Wundinfektionskrankheiten beim Menschen indes durchaus nicht bedeutungslos zu sein brauchen.

Welche Mittel stehen uns nun zu Gebote, um die hier hauptsächlich in Frage kommenden Erreger rein zu züchten? Schon aus der Art meiner Fragestellung geht hervor, daß ich nicht der Ansicht bin, lediglich auf einem einzigen Wege dieses Ziel erreichen zu können. Ja, ich stelle an die Spitze dieser Auseinandersetzung den Ausspruch, daß die Art unseres Vorgehens in gewisser Beziehung eine wechselnde, von dem jeweiligen Befunde in dem einzelnen Fall abhängige sein muß, wenngleich bestimmte Grundsätze für alle hier in Betracht kommenden Fälle als Norm aufgestellt werden können. Nachdem ich in den letzten 25 Jahren, seit dem Auffinden des Gasbrandbacillus, dauernd das Studium der Gasbrandinfektion betrieben habe, möchte ich auf Grund meiner dabei gewonnenen Erfahrungen in folgender Weise vorzugehen empfehlen

Man beginnt mit der mikroskopischen Untersuchung von Wundmaterial, das, auf Objektträgern ausgestrichen, nach der Gramschen Methode gefärbt und, wenn irgend möglich, sofort im Dunkelfeld untersucht wird. Dabei ist es dringend erwünscht, nicht direkt aus der Wunde, die namentlich bei den Kriegsverletzungen mehr oder weniger durch Erde, Uniformfetzen und andere Fremdkörper verunreinigt ist, Material zu entnehmen, sondern aus der näheren und weiteren Umgebung derselben, sei es, daß man dabei kleine Muskelstückchen herausschneidet, oder den sich entleerenden Gewebssaft aspiriert. Am besten ist es, sich beides zu verschaffen. Die sachgemäße Entnahme dieser Massen ist imstande, einen Teil der Schwierigkeiten, die sich der Untersuchung dieser Fälle sonst entgegenstellen, von vornherein auszuschalten oder wenigstens erheblich zu verringern.

Das gramgefärbte Ausstrichpräparat gestattet schon bis zu einem gewissen Grade eine Aussage darüber, ob Gasbrand- oder maligne Oedembazillen vorliegen, da erstere kürzer, plumper, meist auch intensiver schwarz gefärbt erscheinen, als die im allgemeinen schlankeren Oedembazillen. Auch über den Gehalt an Sporen orientieren diese Ausstriche. Die Dunkelfelduntersuchung ziehe ich der im hängenden Tropfen bei weitem vor, denn sie läßt nicht nur, wie die letztere, die Anwesenheit etwaiger beweglicher Bakterien erkennen, sondern sie zeigt uns, soweit es sich um Anaërobier handelt, außerordentlich häufig die Gegenwart von Geißeln resp. Geißelzöpfen, die im hängenden Tropfen niemals zur Anschauung kommen.

Hat man genügende Mengen Material zur Verfügung, so verwerte ich dasselbe in zweifacher Weise. Ein Teil der Muskulatur wird in einer sterilen Verreibeschale möglichst stark zerquetscht und danach mit Bouillon übergossen und mit dieser weiter verrieben. Es bildet sich dann eine fleischwasserartige, trübe, mit kleinsten Muskelflöckchen untermischte Flüssigkeit, die in eine Pravazsche Spritze gefüllt und einem Meerschweinchen und einem Kaninchen subkutan am Bauch — auf diesen Modus der Infektion lege ich besonderen Wert — injiziert wird. Wundsekret kann man entweder direkt oder, wenn es nur in geringer Menge zur Verfügung steht, mit etwas Bouillon vermischt, wie den Muskelquetschsaft, übertragen.

Was dann noch an Wundmaterial übrig ist, wird in vorher verflüssigtem Traubenzucker- und sogenanntem Choleraagar versenkt. Ich bediene mich dieses Nährbodens jetzt regelmäßig, nachdem ich nachgewiesen habe (cf. Weichardts Ergebnisse. Bd. 2. S. 376ff.), daß darin vor allem die Fraenkelschen Gasbazillen regelmäßig zur Sporenbildung veranlaßt werden, was bekanntlich in Traubenzuckeragar niemals geschieht.

Bei dieser Art des Vorgehens hat man fast ausnahmslos schon am nächsten Tage die Möglichkeit, ein Urteil darüber abzugeben, ob Gasbrand oder malignes Oedem oder eine Mischinfektion vorliegt. Das Verhalten des Kaninchens ist in dieser Beziehung von allergrößter Bedeutung, insofern als es auf das Eindringen des Fraenkelschen Gasbacillus so gut wie gar nicht, oder nur mit dem Auftreten eines, die Injektionsstelle kaum überschreitenden, flachen, rasch zurückgehenden Oedems reagiert. Auf der anderen Seite zeigt das Meerschweinchen bei Anwesenheit von Gasbrandbazillen innerhalb der ersten 24 Stunden den klassischen, von mir wiederholt an den verschiedensten Orten geschilderten Befund einer Gas und fleischwasserartige Flüssigkeit enthaltenden,

schwappenden, glucksenden Blase, in der man durch Schütteln des Tieres Sukkussionsgeräusch erzeugen kann. Diese Veränderung fehlt, wenn in dem infektiösen Material Oedembazillen überwiegen. Dann entsteht beim Meerschweinchen entweder ein reines, unter Umständen gewaltiges, mehr als 1 cm dickes Oedem, dem in anderen Fällen, aber durchaus nicht konstant, feinste Gasbläschen beigemengt sein können. Ja auch über Mischinfektionen kann der Versuch am Meerschweinchen Aufschluß geben, indem man an diesem Tier, bei der von mir für die Infektion gewählten Oertlichkeit, beide Prozesse nebeneinander sieht. Ich habe das freilich nur ein einziges Mal beobachtet, und es ist dann auch gelungen, aus dem erkrankten Tiere beide Erreger durch Reinkultur zu gewinnen. Es ist also für den Tierversuch das Meerschweinchen unter allen Umständen heranzuziehen. Das Kaninchen ist entbehrlich, wenn auch nicht unerwünscht, da, wenn es erkrankt, man mit Sicherheit die Diagnose auf die Anwesenheit von Oedembazillen stellen kann. Bleibt es gesund, so läßt das keine Rückschlüsse zu, denn es gibt auch Oedembazillenstämme, welche zwar für Meerschweinchen, nicht aber für Kaninchen pathogen sind.

Für den ferneren Gang der Untersuchung ist nun der Befund an den inzwischen zur Entwickelung gelangten Traubenzucker- und Cholera-agarkulturen zu verwerten, über den nach Gram gefärbte Ausstrichpräparate dann weiteren Aufschluß geben. Man gewinnt bei einiger Uebung ein ziemlich sicheres Urteil, ob Reinkulturen der hauptsächlich in Betracht kommenden Bazillen vorliegen, und geht im Zweifelsfalle so vor, daß man Uebertragungen auf gewöhnliche Agarplatten für den event. Nachweis aërober Keime vornimmt und Schüttelkulturen in Schottmüllerschen Röhren anlegt, oder Platten in üblicher Verdünnung anfertigt und diese entweder im Blücherschen Apparat unter H-Atmosphäre, oder im luftverdünnten Raum (nach Auspumpen mittels Luftpumpe) bebrütet. Es gelingt dann, die etwa vorhandenen Keime so zu trennen, daß man von gesonderten Kolonien abimpfen kann und so Reinkulturen gewinnt.

Aber nicht immer führt dieses sonst so bewährte und aussichtsreiche Verfahren zum Ziel, und es hat mich bei einem der ersten von mir untersuchten malignen Oedemfälle (cf. Beiträge zur Lehre von den Infektionskrankheiten. Bd. 4. S. 129, Ueber malignes Oedem) vollkommen im Stich gelassen, bei welchem die anaëroben Krankheitserreger mit einem außerordentlich hitzebeständigen, sporenbildenden, sehr rasch wachsenden Aëroben vergesellschaftet waren.

In solchen Fällen führt der Tierversuch sehr oft zu einem befriedigenden Ergebnis, indem der Tierkörper elektiv wirkt. Man kann dann entweder aus den Krankheitsprodukten, namentlich aus dem weiter ab von der Injektionsstelle aufgetretenen Oedem, den Erreger durch Kultur rein gewinnen, oder er findet sich in Reinkultur im Herzblut. In dieser Beziehung läßt sich etwas allgemein Gültiges nicht aussagen. Jedenfalls hat mir dieses Vorgehen bei der Kultivierung der uns beschäftigenden Anaëroben ausgezeichnete Dienste getan, speziell in den Fällen, wo maligne Oedembazillen in Frage kamen. Gerade sie gehen in einer sehr großen Zahl von Fällen noch bei Lebzeiten der Tiere (Meerschweinchen wie Kaninchen) ins Blut über und lassen sich durch Uebertragung von Herzblut in Traubenzuckeragar rein gewinnen, auch dann, wenn man die Tiere unmittelbar nach eingetretenem Tode zur Sektion bekommt. Auch bei Verimpfung von Herzblut der in Agone ge-

töteten Tiere bin ich zu dem gleichen Ergebnis gekommen. Ich hebe das ausdrücklich hervor, um von vornherein dem Einwand zu begegnen, daß es sich etwa um eine postmortale Einwanderung der Bazillen in die Blutbahn gehandelt haben kann. Warum in einem Teil der Fälle die Blutbahn frei von Bazillen bleibt, und zwar selbst dann, wenn man die Tiere erst 12 Stunden oder noch länger nach dem Tode seziert, vermag ich nicht anzugeben.

Besonders wertvoll ist das Tierexperiment dann, wenn Mischinfektionen vorliegen. Unter den 35 Fällen von Gasbrand und malignem Oedem, über die ich Protokolle besitze, habe ich 8mal, d. i. mehr als 20 Proz., Mischinfektionen mit beiden Krankheitserregern feststellen können, deren Isolierung jedesmal ohne Mühe gelang.

Für den Nachweis des Fraenkelschen Gasbacillus in solchen Fällen hat sich ein Verfahren als souverän erwiesen, das durch Zeißler in die Anaërobenzüchtung eingeführt und in No. 28 (1917) der Deutsch. med. Wochenschr. veröffentlicht worden ist. Es besteht in der Verwendung einer, 20 Proz. Menschenblut enthaltenden Traubenzuckeragarplatte und ihrer Bebrütung im Maaßenschen Apparat. Die Entfernung der Luft geschieht durch eine gut funktionierende Luftpumpe. In einem Laboratorium, das über diese Einrichtung verfügt, ist diese Methode spielend leicht anzuwenden. Sie zeichnet sich allen anderen Anaëroben-Züchtungsverfahren gegenüber durch ihre absolute Zuverlässigkeit und die Promptheit, mit der sie zu eindeutigen Ergebnissen führt, aus und stellt nach meinen bisherigen Erfahrungen, die ich im letzten halben Jahre im Institut des Herrn Zeißler gesammelt habe, die ideale Methode für die Reinzüchtung des Fraenkelschen Gasbacillus dar.

Die auf der im Vakuum bebrüteten Blutplatte sich entwickelnden Kolonien dieses Bacillus erscheinen sämtlich gefärbt, und zwar nehmen sie, nach einer sich nur kürzeste Zeit haltenden fraisefarbenen Beschaffenheit, über Lehmbraun, ein intensiv grünes Kolorit an, das außerordentlich beständig ist. Die Schnelligkeit, mit der diese Grünfärbung auftritt, richtet sich nach der Dichte, in der die Kolonien zusammenstehen: je dichter, desto rascher. Durch diese Färbung drängen sich die, auch mit andersartigen Kolonien gemischten Kolonien des Fraenkelschen Gasbacillus sofort dem Auge des Beobachtes auf. Sie sind dadurch mühelos zu erkennen und, wo sie getrennt genug stehen, mit dem bloßen Auge oder unter dem Präpariermikroskop für die Gewinnung von Reinkulturen zu verwerten. Legt man von vornherein Verdünnungen auf 3—5 Platten in der Weise an, daß man das Ausgangsmaterial auf die 1. Platte und von dieser mit einem gebogenen Glasstabe weiter auf 3—4 andere Blutplatten überträgt, dann hat man die Gewähr, auf der 4. oder 5. Platte die Gasbrandbazillen getrennt zu haben, so daß weit auseinanderstehende Einzelkolonien angetroffen werden. Ich kenne kein Verfahren, das dem Zeißlerschen ebenbürtig an die Seite gestellt werden könnte, und es hat in den mehr als 20 Fällen, von denen ich Herrn Zeißler Material zur Untersuchung übergeben habe, und bei denen ich die angelegten Platten regelmäßig zu kontrollieren Gelegenheit hatte, ausnahmslos und einwandsfrei zum Ziel geführt. Die Kulturen sind so gewonnen worden, daß entweder das Ausgangsmaterial direkt oder die von infizierten Meerschweinchen aus den Krankheitsherden entleerte, fleischwasserartige Flüssigkeit auf die Blutplatten ausgestrichen wurde.

Ich will dabei nicht unterlassen, anzuführen, daß durch die Platte in einzelnen Fällen der Nachweis der Fraenkelschen Gasbazillen auch dann gelang, wenn im Tierversuch das Bild des malignen Oedems, dem die Tiere erlagen, aufgetreten war. Die Deutung dieser Verhältnisse ist einfach. Hier haben in dem Ausgangsmaterial die Oedembazillen überwogen und bei dem Tier malignes Oedem hervorgerufen, während die Gasbazillen nicht zur Entfaltung ihrer Wirkung gelangten.

Aber auch das Gegenteil kommt vor. Es entsteht nach Einverleibung von Teilen des Ausgangsmaterials beim Versuchstier (Meerschweinchen) das klassische Bild des reinen Gasbrandes, und trotzdem lassen sich aus dem Herzblut maligne Oedembazillen züchten, und zwar in Reinkultur. Hier sind also die Oedembazillen lokal nicht zur Geltung gekommen und trotzdem in die Blutbahn eingewandert.

Ich sehe davon ab, alle diese Angaben durch detaillierte Schilderungen von einzelnen Fällen, an denen ich diese Erfahrungen gesammelt habe, zu erläutern. Es geht daraus hervor, daß eine einzige Methode nicht ausreicht, um volle Klarheit über die bei anaërober Wundinfektion vorliegenden, meist komplizierten Verhältnisse zu bringen, sondern daß man sich möglichst verschiedener Verfahren gleichzeitig bedienen muß. Tut man das, dann kommt man zu ganz anderen Ergebnissen wie diejenigen Autoren, die auf einen bestimmten Untersuchungsmodus eingeschworen sind und immer absolut einheitliche Resultate erlangt zu haben angeben.

Ich halte den Tierversuch für ganz unentbehrlich, zumal er uns, wie ich bereits oben erwähnte, auch Mischinfektionen durch das Auftreten der beiden, gerade beim Meerschweinchen so fundamental verschiedenen Krankheitsbilder, des Gasbrandes und des malignen Oedems, vor Augen zu führen geeignet ist. Ich habe das freilich, wie ich schon anführte, nur ein einziges Mal beobachtet, da aber so evident, daß ich auf Grund dieses Befundes schon makroskopisch die Diagnose auf Gasbrand und malignes Oedem zu stellen imstande war. Es handelte sich um Material, das mir, wie der größte Teil der von mir untersuchten Fälle, vom westlichen Kriegsschauplatz zugegangen war, und entstammte einem 20-jährigen Soldaten, bei dem die klinische Diagnose auf malignes Oedem gelautet hatte. Ein von mir subkutan am Bauch infiziertes Meerschweinchen war bereits nach 24 Stunden eingegangen und zeigte eine weit über die Injektionsstelle herausgreifende Gasbrandblase, an die sich ein, über den Bauch bis zum Thorax hinauf erstreckendes, knisterndes Oedem anschloß. Da dieser Befund bei reiner Infektion mit Fraenkelschen Gasbazillen niemals vorkommt, konnte schon nach der makroskopischen Besichtigung die Diagnose auf Infektion mit Gasbrand und malignen Oedembazillen gestellt werden. Nach Uebertragung des fleischwasserartigen Inhaltes der Gasbrandblase auf die Traubenzuckerblutagarplatte wuchsen auf dieser, außer anderen Bakterien, zahlreiche Kolonien Fraenkelscher Gasbrandbazillen [1]), während ich aus dem Herzblut des Tieres grampositive Stäbchen, vereinzelte grampositive Kokken und zahlreiche gramnegative Stäbchen züchten konnte. Die Uebertragung dieser Mischkultur auf ein weiteres Meerschweinchen erzeugte bei diesem malignes Oedem, aber auch hier enthielt sowohl die

1) Ich bemerke ausdrücklich, daß die Diagnose auf Fraenkelschen Gasbacillus in jedem einzelnen Falle durch den Tierversuch mit dem reinkultivierten Stamm gestützt wurde.

Oedemflüssigkeit wie das Herzblut, neben den in überwiegender Menge vorhandenen grampositiven Stäbchen, feine, gramnegative.

Hier hat dann eine weitere, bisher von mir noch nicht erörterte Methode zur Isolierung der eigentiichen Krankheitserreger geführt, auf die ich jetzt noch eingehen möchte. Sie besteht in der Ueberhitzung von in Choleraagar angelegten Kulturen. In diesem Nährboden bilden nach mehrtägigem Aufenthalt Fraenkelsche Gasbazillen regelmäßig, malignes Oedem meist, und wenn man den richtigen Alkaleszenzgrad herausfindet, gleichfalls konstant Sporen. Nun hatte das Tierexperiment ergeben, daß im Herzblut Gasbrandbazillen nicht vorhanden waren, wohl aber maligne Oedembazillen. Die anderen daraus gezüchteten, gramnegativen Bazillen waren aërob und, soweit ich sehen konnte, nicht sporenbildend. Es ließ sich also erwarten, daß durch eine stärkere Ueberhitzung der in Choleraagar zur Sporenbildung veranlaßten Bazillen ihre Dauerform erhalten bleiben und die nicht sporulationsfähigen, gramnegativen Aëroben abgetötet werden würden. Die Rechnung stimmte, und so war, wenn auch auf Umwegen, die Reinzüchtung der malignen Oedembazillen, die bei dem Patienten das schwere Krankheitsbild des malignen Oedems erzeugt hatten, glücklich gelungen.

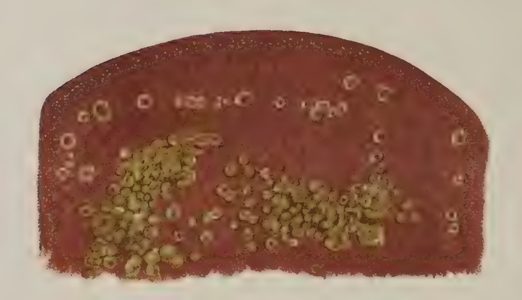
Ich zweifle nicht, daß man das gleiche Ziel auch durch Anlegung von Schüttelkulturen in Schottmüllerschen Röhren, oder durch Mischplatten und deren Bebrütung im Anaëroben-Apparat hätte erreichen können; aber bei weitem bequemer und, namentlich in der jetzigen, zu äußerster Sparsamkeit im Gebrauch von Nährböden zwingenden Zeit, auch ökonomischer ist die Ueberhitzung eines einzigen Kulturröhrchens. Die Zeißlersche Traubenzuckerblutagarplatte versagt leider in solchen Fällen, da merkwürdigerweise nicht alle malignen Oedembazillenarten auf ihr zum Wachstum zu bringen sind[1]). Ein weiterer Beweis für meine oben aufgestellte Behauptung, daß man verschiedene Wege beschreiten muß, um bei der Erforschung der Aetiologie der durch Anaëroben verursachten Wundinfektionskrankheiten nicht zu trügerischen Ergebnissen zu gelangen.

Ich habe bei meinen bisherigen Besprechungen eines Verfahrens nicht gedacht, das, als „anaërobiotische Anreicherung“ bezeichnet, von Heim und Knorr (München. med. Wochenschr. 1917. No. 38) beschrieben worden ist. Es besteht in der Aussaat des Ausgangsmaterials in Tarozzi-Bouillon und stützt sich, wie Plaut (Anaërobiotische Anreicherung zur Reinzüchtung des Gasbacillus, München. med. Wochenschr. 1917. No. 42. S. 1383) bemerkt, „auf die Grundidee v. Hiblers, das Bestreben des Gasbacillus, in anaëroben Verhältnissen alles zu überwuchern, zur Reinkultur zu verwerten“. Ich habe mich dieses Verfahrens bisher nicht bedient und halte es, wenigstens soweit es sich um die Züchtung des Fraenkelschen Gasbacillus aus Wundmaterial handelt, im allgemeinen für entbehrlich, zumal jetzt, wo wir in der Zeißlerschen Traubenzuckerblutagarplatte ein sehr feines Reagens besitzen, das selbst vereinzelte Keime dieses Bacillus zur Anschauung bringt. Im allgemeinen enthält ja aber das Ausgangsmaterial aus den hier in Betracht kommenden Wunden die Krankheitserreger in beträchtlicher Zahl, so daß es einer besonderen Anreicherung nicht bedarf. Etwas anderes ist es, wenn es sich um den Nachweis dieser Bazillen in Geschossen handelt,

---

1) Ich verweise in dieser Beziehung auf die ausführliche Arbeit von Zeißler in der Zeitschrift für Hygiene.

1.



2.



3.



Verlag von **Gustav Fischer** in Jena. P. Weise, Lith., Jena.

die auf ihren Gehalt an Anaërobiern geprüft werden sollen. In diesen finden sich erfahrungsgemäß immer ganz spärliche Keime, und es ist zudem nicht angängig, das Geschoß direkt auf Blutplatten zu verreiben. Hier ist die Einschaltung der Tarozzi-Bouillonröhrchen geradezu notwendig und leistet zur Anreicherung der an den Geschossen etwa haftenden Anaërobier ausgezeichnete Dienste. Es kommt dann innerhalb weniger Stunden, unter rascher Vermehrung der vorhandenen Gas- oder Oedembazillen, zu einer meist stürmischen Gasentwickelung, und man hat dann genügend Material, um von da aus, entweder durch Anlegung von Verdünnungen, oder unter Zuhilfenahme einer der anderen vorher besprochenen Methoden, zur Gewinnung von Reinkulturen der in Betracht kommenden Anaërobier zu gelangen.

Wenn ich zusammenfasse, so möchte ich auf Grund meiner Erfahrungen folgendes Vorgehen empfehlen:

1) Am 1. Tage Untersuchung von Gewebssaft im Dunkelfeld und von nach Gram gefärbten Ausstrichpräparaten aus dem von geeigneten Stellen entnommenen Ausgangsmaterial.

2) Uebertragung von diesem Material auf Traubenzuckerblutagarplatten nach Zeißler und Bebrütung derselben in luftverdünntem Raum.

3) Infektion eines Meerschweinchens und Kaninchens.

4) Einbringung von Ausgangsmaterial in Traubenzucker- und Choleraagar.

5) Am 2. Tage Begutachtung der infizierten Tiere und Abimpfung sowohl aus den lokalen Krankheitsherden der eventuell schon eingegangenen Tiere, als auch aus dem Herzblut derselben.

6) Eventuelle Neubeimpfung von Zeißlerschen Platten mit dem gleichen vom Tier stammenden Material.

7) Begutachtung der am 1. Tage angelegten Agarkulturen.

8) Ausstreichen auf gewöhnliche Agarplatten zum Nachweis vorhandener aërober Keime.

9) Anlegung von Schottmüllerschen Schüttelkulturen oder Mischplatten zu eventueller Trennung mehrerer Anaërobier.

Sollte durch die vorstehend erwähnten Manipulationen eine Isolierung nicht gelungen sein, dann empfiehlt sich die Ueberhitzung der am 1. Tage angelegten Traubenzuckerkulturen, falls diese sporenproduzierende Bakterien enthalten, oder mehrtägige Bebrütung der Choleraagarkulturen, in denen es regelmäßig zur Sporenbildung kommt, und Ueberhitzung dieser während $^3/_4$—1 Stunde bei Temperaturen zwischen 75 und 85°. Auf diese Weise bin ich in jedem einzelnen Falle zur Reinkultivierung von Gasbrand- oder malignen Oedembazillen gelangt.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. I. Teils isolierte, teils in Gruppen zusammenstehende Kolonien des Fraenkelschen Gasbacillus auf der Zeißlerschen Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte im Vakuumapparat aus Wundmaterial gezüchtet. Die isolierten Kolonien im Zentrum noch braun, an der Peripherie teils schwächer, teils dunkler grün gefärbt. Die dichter stehenden Kolonien zeigen intensive Grünfärbung.

Fig. II. Frischere Reinkultur; der Impfstrich graubraun, umgeben von einem breiten, braunen Resorptionshof.

Fig. III. Dieselbe Kultur, 1 Tag älter. Der Impfstrich ausgesprochen grün.

(G. C.)

Ueber den Fleckfieber-Proteus-Bazillus (Weil-Felix).

Zugleich ein Beitrag zum Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber.

[Aus der bakteriologisch-hygienischen Abteilung (Abteilungsvorsteher: Privatdozent Dr. H. Braun) des Hygienischen Universitäts-Instituts in Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. M. Neisser).]

Von **H. Braun** und **R. Salomon.**

I.

Die bedeutungsvollen Arbeiten von Weil und Felix über die Fleckfieberagglutination haben eine Reihe von Problemen aufgerollt, die bereits von zahlreichen Autoren bearbeitet worden sind. Vor allem wird die Frage diskutiert, welche Rolle die von Weil und Felix mit dem Namen „x-Bazillen“ belegten Proteus-Bakterien bei der Fleckfieberinfektion spielen. Die meisten Forscher halten die x-Bazillen für einen zufälligen Befund und versuchen, die Fleckfieberagglutination mit Hilfe mannigfacher Hypothesen zu deuten (Dietrich, Kolle und Schloßberger u. a.). Nur sehr wenige Autoren, vor allen Weil und Felix selbst, bringen die Fleckfieber-Proteus-Bazillen mit der Fleckfieberreaktion in einen direkten Zusammenhang und glauben, daß die Fleckfieberagglutination die Folge der Infektion mit diesem Bazillus sein könnte. Friedberger ist — in einer während der Drucklegung unserer Veröffentlichung erschienenen Arbeit — auf Grund kritischer Sichtung der vorliegenden Tatsachen und auf Grund eigener Experimente der Meinung, die x-Bazillen sind die dominanten Fleckfiebererreger.

Für die Lösung dieses Problems ist die Frage von Wichtigkeit, in welchem Verhältnis die Fleckfieber-Proteus-Bazillen zu saprophytischen und pathogenen Proteus-Stämmen stehen. Im folgenden möchten wir kurz über Versuche berichten, die wir zur Beantwortung dieser Frage angestellt haben.

Wir möchten uns hier vor allem auf die Wiedergabe unserer Erfahrungen beschränken und zu den vielen, oft widerspruchsvollen Angaben einzelner Autoren nicht Stellung nehmen, um den Umfang der Veröffentlichung nicht zu groß werden zu lassen.

Herr Prof. E. Weil hat uns eine Reihe Fleckfieber-Proteus-Stämme zur Verfügung gestellt. Es waren das folgende Stämme: Stamm x 1, x 2 und x 19, welche aus dem Harne, x 21 und Langhammer 180, R. 311 und R. 158, Dienes 2 und Dienes 3, welche aus dem Blute gezüchtet wurden. Stamm Felix 3 wurde in Konstantinopel von Felix aus den Leichenorganen gezüchtet. Sämtliche Stämme stammen von sicheren Fleckfieberfällen.

Aus Eiter, Harn, Stuhl von nicht an Fleckfieber erkrankten Menschen züchteten wir 30 Proteus-Stämme und ließen uns aus dem Králschen Bakteriologischen Museum einige Proteus-Stämme kommen und zwar: Stamm Proteus Hauser No. I, bezeichnet „Glaser“, Proteus-Stamm, bezeichnet „Till“, Proteus-Stamm, bezeichnet „Wien“,

Bacterium foetidum Fischer, bezeichnet „Dahlem“. Außerdem erhielten wir von Herrn Prof. Weil folgende Nicht-Fleckfieberstämme: Stamm 38933, 38903, 40879.

Alle diese Stämme wurden untereinander kulturell und in immunisatorischer Hinsicht verglichen.

In kultureller Hinsicht konnten zwischen den Fleckfieber-Proteus-Stämmen und anderen, von uns vom Menschen gezüchteten Proteus-Bazillen keine wesentlichen Unterschiede nachgewiesen werden. Der einzige kleine Unterschied betrifft die Indolbildung. Im allgemeinen pflegen die Fleckfieber-Proteus-Bazillen im Peptonwasser reichliche Indolmengen zu produzieren. Nach 48-stündigem Wachstum ist mit Ehrlichs Reagens eine starke Iudolbildung nachweisbar. Die meisten von uns aus Eiter, Harn und Stuhl gezüchteten Proteus-Bazillen haben nach dieser Zeit noch keine Indolbildung gezeigt; nur bei einigen wenigen war zu dieser Zeit Indol nachweisbar. In bezug auf andere Eigenschaften konnten wir zwischen Fleckfieber-Proteus-Stämmen und anderen vom Menschen gezüchteten Proteus-Bazillen Unterschiede nicht nachweisen. Die einzelnen Eigenschaften, vor allem die Eiweiß- und Gelatineverflüssigung und das Gärungsvermögen für Kohlehydrate waren zwar quantitativ verschieden ausgeprägt, aber dieselben Differenzen fanden sich auch unter den Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen untereinander. Ein Fleckfieber-Proteus-Stamm verflüssigte Gelatine überhaupt nicht (x 21). Von den Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen verhielten sich Stamm „Wien“ und „Glaser“ ebenso. Bei einzelnen Stämmen waren im Wachstum auf gewöhnlichen Nährböden in der Koloniebildung Unterschiede gegenüber den anderen Proteus-Stämmen nachweisbar. Während alle Fleckfieber-Proteus-Bazillen und alle von uns vom Menschen gezüchteten Proteus-Bazillen in typischen Schwärmkolonien wuchsen und die Nährböden in kürzester Zeit überwucherten, zeigten 2 Proteus-Stämme der Králschen Sammlung untypische Kolonien und überwucherten auch die Platte nicht. Es waren das die Stämme Hauser No. I, Bazillus „Glaser“ und Stamm Proteus, bezeichnet „Till“.

Wie verhalten sich diese Stämme in immunisatorischer Hinsicht untereinander? Um dies festzustellen, gingen wir folgendermaßen vor: Durch intravenöse Injektion haben wir zunächst Kaninchen mit einem aus Eiter gezüchteten Stamm (Stamm Diessel) wiederholt infiziert. Wir benutzten dazu 24-stündige Agarkulturen. Wir injizierten die Tiere absichtlich nicht mit abgetöteten Proteus-Bazillen. Wir wollten sehen, ob vielleicht nicht die Infektion andere Reaktionen auslöst als die Immunisierung mit toten Bakterien. Zu dieser Vorsicht mahnte uns insbesondere die bereits von Weil und Felix nachgewiesene Tatsache, daß sich tote x 19-Bazillen für die Anstellung der Fleckfieberagglutination nicht eignen. Andererseits wählten wir lebende Bakterien deshalb, weil die oben genannten Autoren festgestellt haben, daß zwischen Fleckfieber-Krankenserum und Kaninchenimmunserum, das durch Injektion von toten Bakterien gewonnen worden war, Unterschiede vorhanden sind, die darin bestehen, daß das Fleckfieberserum nur die x-Bazillen, das Kaninchenimmunserum dagegen auch andere Proteus-Stämme in gleicher Weise agglutiniert. Man mußte aus diesen Beobachtungen den Schluß ziehen, daß durch die Abtötung durchgreifende Veränderungen im Bazillus verursacht werden, die sich natürlich auch in den Reaktionsprodukten, den Antikörpern, zeigen könnten. Wir haben also Immunsera von Tieren nicht durch Injektion von toten Bakterien, sondern von infizierten Tieren ge-

wonnen (Infektionssera), wie dies auch Friedberger in der oben erwähnten Arbeit getan hat. Vor der Infektion wurde den Tieren Blut entnommen und dasselbe gegen die zu prüfenden Proteus-Stämme untersucht, ob nicht Normalagglutinine vorhanden sind. Die folgende Tabelle bringt eine Auswahl von Versuchen mit einem solchen Infektionsserum des Stammes Diessel.

Tabelle 1.

Infektionserum, gewonnen mit Eiter-Proteus-Stamm Diessel.

Stamm Diessel, gezüchtet aus Eiter
„ 136, gezüchtet aus Kot
„ 169, „ „ „
Stamm 359, gezüchtet aus Eiter
„ 591, „ „ Harn
Die anderen Stämme sind im Text beschrieben.

Serum-verdünnung	Stämme											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	„Diessel“	136	169	359	591	„Oehler“	40 879	„Wien“	„Glaser“	„Till“	x 19	x 1
1:10	+++	+++	+++	+	++	(+)	(+)	(+)	schwach +	+++	(+)	0
1:20	+++	+++	+++	+	+	schwach +	schwach (+)	(+)	schwach +	+++	sehr schwach (+)	0
1:40	+++	+++	+++	+	+	schwach +	schwach (+)	(+)	(+)	+++	0	0
1:80	+++	++	+++	+	+	schwach +	schwach (+)	schwach (+)	(+)	++	0	0
1:160	+++	++	++	+	schwach +	schwach +	schwach (+)	schwach (+)	(+)	+	0	0
1:320	+++	++	++	+	schwach +	(+)	sehr schwach (+)	schwach (+)	(+)	schwach +	0	0
1:640	++	++	+	+	schwach +	(+)	sehr schwach (+)	schwach (+)	sehr schwach (+)	(+)	0	0
1:1280	+	++	+	+	schwach +	0	?	0	?	sehr schwach (+)	0	0
1:2560	+	+	+	+	schwach +	0	0	0	0	0	0	0
1:5120	schwach +	+	schwach +	+	sehr schwach +	0	0	0	0	0	0	0
Kontr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Erklärung der Bezeichnungen: +++ sehr starke Agglutination, über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit klar. ++ starke Agglutination, über dem Bodensatz stehende Flüssigkeit schwach getrübt. + mit unbewaffnetem Auge wahrnehmbare Agglutination. Bodensatz mit stark getrübter überstehenden Flüssigkeit. (+) mit Lupe wahrnehmbare Agglutination. 0 keine Agglutination.

Wenn wir das Ergebnis dieser Tabelle zusammenfassen, so zeigt sich folgendes: Die verschiedenen Proteus-Stämme werden von dem Infektionsserum, gewonnen vom Eiterstamm Diessel, in verschiedener Stärke und Höhe agglutiniert. Manche Proteus-Stämme, die aus dem menschlichen Organismus gezüchtet worden sind, werden von dem Serum in gleicher Stärke und gleicher Höhe ausgeflockt wie der homologe Stamm. Der Stamm No. 169 verhält sich in dieser Weise. Andere Stämme werden zwar bis zur Titergrenze des Serums ausgeflockt, aber die Intensität der Ausflockung ist eine geringere als bei den vorher besprochenen Stämmen

Auffällig ist, daß der Proteus No. 359 in allen Verdünnungen in gleicher Stärke agglutiniert wird, ohne daß eine Abstufung bei den einzelnen Verdünnungen feststellbar wäre. Diese Beobachtung haben wir öfters bei anderen Stämmen und anderen Sera machen können. Die Stämme „Oehler“, No. 40 879 und „Wien“ werden vom Serum Diessel weniger beeinflußt, die Fleckfieber-Proteus-Stämme fast überhaupt nicht. Ergänzend zu der Tabelle möge erwähnt werden, daß, wie die dort angeführten x 19- und x 1-Bazillen, sich auch alle anderen von uns untersuchten Fleckfieber-Proteus-Bazillen verhalten.

Wir stellten uns nun Infektionssera mit den Stämmen Oehler und No. 40 879 her und prüften alle unsere Proteus-Stämme mit denselben. Die Stämme Oehler und No. 40 879 sind Nicht-Fleckfieber-Proteus-Bazillen. In der Tabelle 2 und 3 ist wiederum eine Auswahl aus vielen unserer Versuche enthalten.

Tabelle 2.

Infektionsserum, gewonnen vom Proteus-Stamm „Oehler“.

Serumverdünnung	Stämme												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Diessel	136	169	359	591	Oehler	40 879	Wien	Glaser	Till	x 19	x 1	Langhammer 180
1:10	++	++	+	+	+++	+++	++	(+)	(+)	+++	schw. +	schw. +	++
1:20	+++	+	+	+	+++	+++	++	(+)	(+)	+++	(+)	(+)	+
1:40	+++	+	+	schw. +	++	+++	+	(+)	schw. (+)	schw. +	schw. (+)	sehr schw. (+)	+
1:80	++	+	+	schw. +	+	+++	schw. +	schw. (+)	0	(+)	sehr schw. (+)	sehr schw. (+)	(+)
1:160	schw. +	schw. (+)	schw. +	(+)	schw. +	++	(+)	schw. (+)	0	schw. (+)	sehr schw. (+)	0	sehr schw. (+)
1:320	(+)	schw. (+)	(+)	schw. (+)	(+)	+	schw. (+)	sehr schw. (+)	0	sehr schw. (+)	sehr schw. (+)	0	sehr schw. (+)
1:640	?	0	schw. (+)	0	sehr schw. (+)	+	0	?	0	0	0	0	0
1:1280	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1:2560	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1:5120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Aus der Tabelle 2 ergibt sich folgendes:

Wiewohl das Serum den eigenen Stamm Oehler nicht sehr hoch agglutiniert, beeinflußt es in verschiedener Stärke alle Proteus-Stämme, in geringem Maße auch die Fleckfieber-Proteus-Stämme. Auffällig ist die Tatsache, der wir auch bei anderen Infektionssera begegnet sind, daß das Serum von Stamm Oehler fast in gleicher Stärke und gleicher Höhe den Stamm Diessel agglutiniert, während wir nur eine geringe Beeinflussung des Stammes Oehler durch das Diessel-Serum fest-

Tabelle 3.

Infektionserum gewonnen vom Stamm No. 40879.

Serum-verdünnung	Stämme											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Diessel	136	169	359	591	Oehler	40879	Wien	Glaser	Till	x 19	x 1
1 : 10	schwach +	(+)	(+)	(+)	schwach +	+	+++	+++	+++	schwach +	+	+++
1 : 20	(+)	0	0	(+)	(+)	+	+++	+++	+++	schwach +	+	+++
1 : 40	(+)	0	0	sehr schwach (+)	(+)	+	+++	++	++	schwach +	+	+++
1 : 80	schwach +	0	0	?	(+)	+	+++	++	++	schwach +	+	+++
1 : 160	schwach +	0	0	?	schwach (+)	+	+++	++	++	+	schwach +	++
1 : 320	schwach +	0	0	0	schwach (+)	+	+++	++	++	+	schwach +	++
1 : 640	sehr schwach +	0	0	0	schwach (+)	schwach +	+++	++	++	+	sehr schwach +	+
1 : 1280	(+)	0	0	0	sehr schwach (+)	schwach +	+++	+	++	schwach +	(+)	+
1 : 2560	(+)	0	0	0	sehr schwach (+)	(+)	++	+	+	schwach +	sehr schwach (+)	+
1 : 5120	schwach (+)	0	0	0	?	sehr schwach (+)	+	+	(+)	sehr schwach (+)	sehr schwach (+)	+
Kontr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

stellen konnten. Der Fleckfieber-Proteus-Stamm x 19 wird von diesem Serum deutlich ausgeflockt. Andere Fleckfieber-Proteus-Stämme werden noch in stärkerer Weise als x 19 von diesem Serum agglutiniert, z. B. Langhammer 180.

Aus der Tabelle 3, die eine Auswahl der Resultate der Prüfung des Infektionsserums, hergestellt mit Stamm No. 40879, enthält, ergeben sich analoge, aber durchaus nicht identische Verhältnisse, wie wir sie bei dem Serum Oehler gesehen hatten. Das Serum agglutiniert die meisten Proteus-Stämme. Die Fleckfieber-Proteus-Stämme werden von diesem Serum in noch viel höherem Maße beeinflußt als vom Oehler-Serum. Vor allem ist die Tatsache bemerkenswert, daß manche x-Stämme, wie z. B. Stamm x 1, von diesem Serum viel stärker agglutiniert werden, als z. B. der Stamm x 19. Ergänzend möge hinzugefügt werden, daß die verschiedenen anderen Fleckfieberstämme in verschiedener Höhe und Stärke von diesem Serum agglutiniert werden. Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß die Fleckfieber-Proteus-Stämme in ihrem Rezeptorenapparat nicht identisch sind.

Der Grad der Agglutination der Fleckfieber-Proteus-Stämme durch das Infektionsserum vom Stamm No. 40879 ist aber stets ein geringerer als die des homologen Stammes.

Wie verhalten sich nun Infektionssera, gewonnen mit Fleckfieber-Proteus-Stämmen? Wir injizierten Kaninchen 3 oder 4mal ($^1/_{10}$—$^1/_5$ Oese) intravenös lebende x 19-Bazillen oder x 2-Bazillen und verbluteten

die Tiere 7 Tage nach der letzten Injektion. Kulturell ließen sich in dem Blute dieser Tiere die Fleckfieber-Proteus-Bazillen nicht nachweisen, und die Tiere zeigten auch keinerlei krankhafte Erscheinungen. Sie vertrugen die Injektionen gut. In der Tabelle 4 ist als Beispiel eine Auswahl der Agglutinationsversuche mit einem Infektionsserum, gewonnen mit Stamm x 19, mitgeteilt.

Tabelle 4.
Infektionsserum, gewonnen vom Stamm x 19.

Serum-verdünnung	Stämme											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Diessel	136	169	359	591	Oehler	40 879	Wien	Glaser	Till	x 19	x 1
1:10	0	(+)	(+)	sehr schwach (+)	schwach +	(+)	+	+++	+	(+)	+++	++
1:20	0	?	sehr schwach (+)	0	?	?	+	+++	+	(+)	+++	++
1:40	0	0	0	0	0	0	+	+++	++	(+)	+++	++
1:80	0	0	0	0	0	0	+	+++	++	schwach +	+++	++
1:160	0	0	0	0	0	0	+	+++	++	schwach +	+++	++
1:320	0	0	0	0	0	0	+	+++	+	(+)	+++	++
1:640	0	0	0	0	0	0	+	+	+	(+)	+++	++
1:1280	0	0	0	0	0	0	+	schwach +	schwach +	?	+++	++
1:2560	0	0	0	0	0	0	(+)	(+)	(+)	0	schwach +	++
1:5120	0	0	0	0	0	0	0	0	?	0	(+)	+
Kontr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

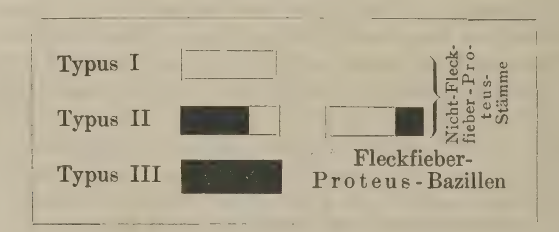
Sie zeigt folgendes: Das Infektionsserum vom Stamm x 19 agglutiniert in verschiedener Höhe und Stärke außer dem homologen Stamm und, wie wir hinzufügen wollen, außer allen anderen Fleckfieberstämmen, auch z. B. den Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stamm „Wien“ und Stamm No. 40 879. Während der Stamm „Wien“ sehr stark, fast wie der homologe Stamm ausgeflockt wird, ist die Agglutination bei dem Stamm No. 40 879 eine andersartige: der Grad der Agglutination in den höheren Serumkonzentrationen ist ein bedeutend geringerer als bei Stamm „Wien“, und die Agglutination hält sich auf demselben Grade mehrere Verdünnungen hindurch. Es fehlt also die Abstufung in der Stärke der Agglutination. Dabei ist die Titerhöhe für den Stamm 40 879 dieselbe, wie für den Stamm „Wien“. Ganz analog wie dieser Stamm verhielten sich auch manche andere Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämme. Dieses Ergebnis steht fast im völligen Einklang mit analogen Versuchen von Weil und Felix. Nur haben wir die Erfahrung gemacht, daß sich die Agglutination der Nicht-Fleckfieberstämme durch das Kaninchen-Infektionsserum, erzeugt mit Fleckfieber-Proteus-Bazillen (x 19 oder x 2), in der Stärke der Agglutination stets unterschied von der Agglutination der homologen Bazillen.

Die aus Eiter, Harn und Stuhl gezüchteten Proteus-Stämme werden zumeist von den Infektionssera, gewonnen durch Infektion mit dem Fleckfieber-Proteus-Stamm x 19 oder x 2, entweder überhaupt

nicht oder nur in minimaler Weise agglutiniert. Das gilt auch von dem Stamm Oehler. Bei diesem sehen wir wiederum die schon oben erwähnte paradoxe Erscheinung, daß zwar ein relativ niederwertiges Serum, gewonnen vom Stamm Oehler, den x 19-Bazillus deutlich beeinflußt, während ein viel hochwertigeres Serum, hergestellt mit x 19-Bazillen, fast gar keine Wirkung auf den Stamm Oehler ausübt.

Wenn wir die Ergebnisse der mitgeteilten Versuche zusammenfassen, ergibt sich folgendes: Die Proteus-Bazillen zeigen, wie in ihren morphologischen und kulturellen Eigenschaften, so auch in ihrem biologischen Verhalten Schwankungen quantitativer und qualitativer Natur. Zwischen den meisten im Menschen vorkommenden Proteus-Stämmen, die man im Eiter, Harn und Kot findet, und den Fleckfieber-Proteus-Stämmen besteht ein durchgreifender biologischer Unterschied, indem diese Stämme entweder gar keine oder nur minimalste Mengen von Agglutinogenen gemeinsam haben. Dagegen haben die Fleckfieber-Proteus-Bazillen mit manchen von Menschen gewonnenen (lange Zeit auf künstlichen Nährböden fortgezüchteten?) Proteus-Bazillen gemeinsame Agglutinogene. Die Fleckfieber-Proteus-Stämme sind aber nicht mit diesen Stämmen identisch, da diese zum Teil auch gemeinsame Agglutinogene haben mit der anderen Gruppe der aus Eiter, Kot und Harn gezüchteten Bazillen.

Anders ausgedrückt: Die im Eiter, Kot und Harn vorkommenden Proteus-Stämme besitzen zumeist in ihrer Hauptmasse Agglutinogene, die qualitativ vollständig verschieden sind von denen der Fleckfieber-Proteus-Stämme. Unter den Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen gibt es aber selten auch solche, die in quantitativ verschiedener Menge Agglutinogene der beiden Gruppen enthalten; die einen besitzen mehr Agglutinogene der Fleckfieber-Proteus-Gruppe, andere mehr von der anderen Gruppe der im Menschen vorkommenden Proteus-Bazillen. Bildlich ließe sich das Verhalten folgendermaßen darstellen:



Damit soll aber durchaus nicht behauptet werden, daß die Bakterien dieser Typen nur eine oder zwei Agglutinogene enthalten. Das Gegenteil ist nach unseren Versuchen richtig. Sie besitzen mehrere, untereinander differente Agglutinogene. Vor allem besitzen die Fleckfieber-Proteus-Stämme spezifische, den anderen Typen völlig fehlende Agglutinogene, die nur ihnen gemeinsam sind und die die spezifische Reagierbarkeit mit Fleckfieberkrankenserum bedingen. (Siehe weiter unten.)

Es wäre auf Grund dieser Tatsachen naheliegend, Hypothesen über den eventuellen Uebergang der einen Gruppe in die andere aufzustellen. Daß sich manche pathogenen Mikroorganismen unter äußeren Einflüssen in bezug auf ihre Antigene ändern können, ist sicher. Ob dies auch

bei Proteus-Bazillen der Fall ist, müssen entsprechende Untersuchungen lehren.

II.

Es drängt sich nun die Frage auf, ob sich die Infektionssera der Kaninchen analog wie Sera von fleckfieberkranken Menschen verhalten. Um diese Frage zu beantworten, haben wir eine Reihe Fleckfiebersera gegen alle unsere Proteus-Stämme untersucht. Die Sera stammten von Patienten, die ins hiesige Krankenhaus mit typischen Erscheinungen des Fleckfiebers und positiver Weil-Felixscher Reaktion eingeliefert worden sind. Die Zahl der auf diese Weise eingehend untersuchten Fleckfiebersera betrug 11.

Weil und Felix haben festgestellt, daß sich die einzelnen Fleckfieber-Proteus-Stämme dem Fleckfieber-Krankenserum gegenüber verschieden verhalten, indem manche wenig empfindlich sind (x 2-Gruppe), andere sich durch hohe Empfindlichkeit (x 19-Gruppe) auszeichnen. Wir hatten Fleckfieber-Proteus-Stämme beider Gruppen in den Händen und konnten deshalb prüfen, ob sich die Infektionssera und die Fleckfieber-Krankensera gleich gegen diese Stämme verhalten. In den folgenden Tabellen 5 und 6 sind die Resultate zusammengestellt.

Tabelle 5.

Fleckfieber-Krankenserum Gerlach, geprüft gegen Fleckfieber-Proteus-Stämme.

Serumverdünnung	Stämme									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	x 1	x 2	Dienes 2	Dienes 3	R 311	R 158	x 19	x 21	Felix 3	Langhammer 180
1:10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:20	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
1:40	+++	+	+	+	++	+	+++	++	+++	+++
1:80	+	(+)	(+)	+	+	schwach +	+++	+	+++	+++
1:160	(+)	?	schwach (+)	(+)	schwach (+)	schwach (+)	+	+	++	+++
1:320	(+)	0	0	0	0	0	schwach +	+	schwach +	+++
1:640	?	0	0	0	0	0	(+)	(+)	sehr schwach +	schwach +
1:1280	0	0	0	0	0	0	schwach (+)	schwach (+)	(+)	(+)
1:2560	0	0	0	0	0	0	sehr schwach (+)	?	sehr schwach (+)	schwach (+)
1:5120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kontr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Wir sehen aus diesen Tabellen, daß die Stämme x 1, x 2, Dienes 2, Dienes 3, R. 311, R. 158 sich beiden Serumarten gegenüber gleich verhalten, indem sie in geringerem Maße agglutiniert werden, als die Stämme x 19, x 21, Felix 3, Langhammer 180. Weil und Felix sind zu anderen Resultaten gelangt. Sie konnten einen Unterschied zwischen der Gruppe x 2 und x 19 durch Immunserum, das sie durch

Tabelle 6.

Infektionsserum vom Stamm x 19, geprüft gegen Fleckfieber-Proteus-Stämme.

Serum-Verdünnung	Stämme									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	x 1	x 2	Dienes 2	Dienes 3	R. 311	R. 158	x 19	x 21	Felix 3	Langhammer 180
1 : 100	++	(+)	+	++	++	+	+++	+++	+++	+++
1 : 200	++	+	++	++	++	schwach +	+++	+++	+++	+++
1 : 400	++	+	++	++	++	schwach +	+++	+++	+++	+++
1 : 800	++	+	++	++	++	(+)	+++	+++	+++	+++
1 : 1600	+	schwach (+)	+	+	+	schwach (+)	+++	+++	+++	+++
1 : 3200	schwach +	sehr schwach (+)	schwach (+)	(+)	(+)	0	++	+++	++	++
1 : 6400	sehr schwach (+)	0	sehr schwach (+)	0	sehr schwach (+)	0	++	+	+	+
1 : 12800	0	0	0	0	0	0	+	(+)	schwach +	schwach (+)
1 : 25600	0	0	0	0	0	0	schwach (+)	sehr schwach (+)	sehr schwach (+)	sehr schwach (+)
Kontr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

wiederholte Injektionen mit abgetöteten Bakterien erhielten, nicht feststellen. Vermutlich waren ihre Immunsera viel hochwertiger als unsere Infektionssera, wodurch die Unterschiede verwischt wurden. Durch unsere Versuche ist erwiesen, daß in dem Verhalten der Fleckfieber-Krankensera und x 19-Kaninchen-Infektionssera den Fleckfieber-Proteus-Stämmen gegenüber kein Unterschied nachweisbar ist. Stellt man sich ein Infektionsserum mit dem Stamme x 2 her, dann kann man feststellen, daß dieses am stärksten die Stämme x 1, x 2, Dienes 2, Dienes 3, R 311, R 158 agglutiniert, schwach dagegen die Stämme x 19, x 21, Felix 3, Langhammer 180. Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß die x 2-Gruppe nicht schwerer agglutinabel ist, als die x 19-Gruppe, und daß diese beiden Gruppen in bezug auf Agglutinogene voneinander verschieden sind.

Wie verhalten sich nun die Fleckfiebersera gegenüber anderen Proteus-Stämmen? Durch die oben angeführten Versuche ist gezeigt worden, daß Sera von Kaninchen, die mit gewissen Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen infiziert waren, nicht nur den homologen Stamm, sondern auch andere Proteus-Stämme, vor allem auch Fleckfieber-Proteus-Bazillen agglutinieren. Andererseits haben Infektionssera, mit Fleckfieber-Proteus-Bazillen erzeugt, nicht nur die x-Bazillen, sondern auch manche Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämme beeinflußt. Weil und Felix geben an, daß die Fleckfieber-Krankensera sich entgegen dem Verhalten der Immunsera streng spezifisch den x-Bazillen gegenüber verhalten, indem sie nur Fleckfieber-Proteus-Bazillen beeinflussen. Nur ein Fleckfieber-Krankenserum hat nach Angaben dieser Autoren auch die Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämme beeinflußt. Es besteht

also nach Weil und Felix ein strenger Unterschied zwischen Fleckfieber-Krankenserum und Fleckfieber-Proteus-Bazillen-Immunserum. Wir möchten zunächst erwähnen, daß auch wir durch sehr zahlreiche Versuche uns davon überzeugen konnten, daß aus Stuhl, Urin und Eiter gezüchtete Proteus-Stämme vom Fleckfieberserum entweder gar nicht oder nicht stärker als vom Normalserum beeinflußt werden. Wiewohl wir mehr als 50 solcher Proteus-Stämme gegenüber Fleckfieberserum untersuchten, haben wir nie eine spezifische Reaktion nachweisen können.

Was das Verhalten der Fleckfieber-Krankensera gegen diejenigen Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämme betrifft, die von Fleckfieber-Proteus-Bazillen-Immunsera beeinflußt werden, so haben wir uns durch Versuche, von denen in der folgenden Tabelle eine Auswahl wiedergegeben ist, davon überzeugt, daß den Fleckfieber-Krankensera Agglutinine gegen diese Bakterien meistens nicht fehlen, wenn man größere Serummengen nimmt. Nur wenige Fleckfiebersera versagten. Die Menge der Agglutinine ist allerdings sehr gering.

Tabelle 7.
Fleckfieber-Krankensera, gegen Proteus-Stamm No. 40879 geprüft.

Serumverdünnung	Serum Brand vom 20. VIII.	Serum Brand vom 24. IX.	Serum Moschkowitsch	Serum Pfefferblum	Serum Gerlach	Normalserum 1	Normalserum 2	Normalserum 3
1:100	0	0	0	0	0	0	0	?
1:40	?	0	?	0	0	0	0	sehr schwach (+)
1:20	sehr schwach (+)	0	(+)	0	0	0	0	sehr schwach (+)
1:10	(+)	0	schwach +	?	(+)	0	0	(+)
1:4	(+)	sehr schwach (+)	+	(+)	+	0	0	(+)
1:2	+	schwach (+)	++	schwach +	++	0	0	schwach +
Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0
Dieselben Fleckfiebersera gegen Stamm x 19 geprüft.								
1:10	+++	+	+++	+++	+++	(+)	+	(+)
1:20	+++	+	+++	+++	+++	sehr schwach (+)	+	0
1:40	+++	+	+++	+++	+++	0	(+)	0
1:80	+++	(+)	+++	+++	++	0	?	0
1:160	++	(+)	+++	+++	+	0	0	0
1:320	+	schwach (+)	++	+++	+	0	0	0
1:640	schwach +	?	+	++	sehr schwach +	0	0	0
1:1280	sehr schwach +	0	(+)	+	(+)	0	0	0
1:2560	sehr schwach +	0	0	(+)	(+)	0	0	0
Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0

Siehe vor allem die Prüfung der beiden Entnahmen des Serums Brand.

Es geht aus dieser Tabelle hervor, daß ein Unterschied zwischen künstlichem Infektionsserum und Fleckfieber-Krankenserum besteht. Dieser Unterschied, auf den Weil und Felix in ihrer grundlegenden Arbeit aufmerksam gemacht haben, weist darauf hin, daß zwischen Mensch und Kaninchen in bezug auf Agglutininbildung gegen Fleckfieber-Proteus-Bazillen Differenzen bestehen, deren Erforschung von großem Interesse ist.

Die Differenz berechtigt aber nicht ohne weiteres zu dem Schluß, daß das Fleckfieber-Krankenserum kein Proteus-Infektionsserum ist und daß also die Entstehung der Fleckfieberagglutinine beim Menschen eine andere sein müßte als durch Infektion mit Fleckfieber-Proteus-Bazillen bedingt. Denn die bestehenden Differenzen könnten ihren Grund in der Eigenartigkeit des menschlichen Organismus oder des Infektionserregers haben.

III.

In der Literatur über die Fleckfieberagglutination finden sich über das Verhalten der Fleckfiebersera und der Fleckfieber-Proteus-Bazillen die widersprechendsten Angaben, die zuweilen unseren Kenntnissen über Immunitätserscheinungen bei anderen Bakterien widersprechen und deshalb auch wohl manche Autoren zur Aufstellung von neuen Hypothesen über die Weil-Felixsche Reaktion verleitet haben. So z. B. die Angabe, daß der x 19-Bazillus seine Agglutinabilität nach einer Reihe von Passagen verliert. Diese Angabe ist von den meisten Autoren nicht bestätigt worden. Wir haben eine solche Beobachtung auch nie machen können. Es wird Weil und Sachs zuzustimmen sein, daß daran die Verschiedenartigkeit des Nährbodens die Schuld tragen wird. Wir haben gerade die entgegengesetzte Beobachtung gemacht. Je öfters der Fleckfieber-Proteus-Stamm auf günstigen Nährboden (Agar) abgeimpft wird, desto empfindlicher gegen Fleckfieberserum und Normalserum wird er. Diese Empfindlichkeit kann sogar nach vielen (100) täglich ausgeführten Ueberimpfungen so groß werden, daß selbst Normalsera, die früher nur 1:25 agglutiniert hatten, nun selbst in der Verdünnung 1:100 agglutinieren. Allerdings ist die Agglutination nicht so stark, wie sie bei Fleckfieberserum zu sein pflegt. Sie ist feinflockig, es fehlt die Klumpenbildung und die vollständige Klärung der Flüssigkeit, die bei der Fleckfieberreaktion zu beobachten ist.

Aehnlich widerspruchsvolle Angaben findet man in der Literatur über das Verhalten der erhitzten Fleckfiebersera und der erhitzten Bakterien bei der Reaktion. Manche Autoren, wie z. B. Dietrich, sahen bei der Erhitzung der Fleckfiebersera keine Abnahme der Agglutination, andere, wie R. Hamburger, R. Bauch und K. Csépai, haben nach der Erhitzung eine Abschwächung nachweisen können. Tatsächlich verhalten sich verschiedene Fleckfiebersera in dieser Hinsicht verschieden. Durch einstündige Erwärmung auf 56° werden die meisten Fleckfiebersera abgeschwächt, wie der folgende Versuch zeigt:

Tabelle 8.

Fleckfieber-Krankensera, geprüft im aktiven und inaktivierten (1 Stunde 56⁰) Zustande gegen Stamm x 19.

Serum-verdünnung	Helbig		Seiffert		Schech		Michel		Helbig 702	
	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv	aktiv	inaktiv
1:25	+++	+++	+++	+	+++	++	+++	+++	+++	+
1:50	+++	+++	+++	schwach +	+++	++	+++	+++	+++	schwach +
1:100	+++	++	+++	schwach +	+++	++	+++	+++	+++	schwach +
1:200	+++	+	+++	sehr schwach +	+++	+	schwach +	schwach +	++	sehr schwach +
1:400	++	schwach +	++	sehr schwach +	++	+	sehr schwach +	sehr schwach +	+	?
Kontr.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Manche Sera behalten nach der Erhitzung ihre Wirksamkeit. Die letzteren gehören zu den Seltenheiten.

Es ist nun die Frage von Wichtigkeit, ob die Fleckfieberantikörper thermolabil sind, oder ob sich an der Agglutination neben einem hitzebeständigen auch ein hitzeempfindlicher Anteil beteiligt, der auch im Normalserum vorhanden ist. Wir möchten z. B. an das Verhalten des normalen Rinderserums gegenüber Choleravibrionen erinnern, wo neben einem thermostabilen auch ein thermolabiler Serumbestandteil beteiligt ist (Bail, Braun).

Wiederholt haben wir Versuche ausgeführt, um diese Frage zu prüfen. Sie führten zu keinem eindeutigen Resultat, weil die meisten Normalsera (!) des Menschen in höheren Konzentrationen den Fleckfieber-Proteus-Bazillus agglutinieren, so daß eine Summation der Wirkung des inaktivierten Fleckfieberserums und des aktiven Normalserums resultiert. So viel ließ sich aber ersehen, daß eine einwandfreie Wiederherstellung der Wirkung des erhitzten Fleckfieberserum durch Normalserums nicht erfolgt.

Um die Frage zu entscheiden, ob die Fleckfieberagglutinine durch die Erhitzung zerstört werden, prüften wir, ob in dem inaktivierten Serum sogenannte Agglutinoide nachzuweisen sind. Erhitzt man z. B. ein agglutinierendes Typhusimmunserum auf höhere Hitzegrade und behandelt damit Typhusbazillen, so verlieren diese Bakterien die Fähigkeit, von unerhitztem Immunserum agglutiniert zu werden. Es wird also durch das Erhitzen das Agglutinin verändert, indem es zwar noch die Fähigkeit beibehält, sich mit den Agglutinogenen des Bakteriums zu verbinden, nicht mehr aber die Fähigkeit besitzt, das Bakterium auszuflocken. Wenn die Agglutinoide das Bakterium besetzt haben, kann eine Bindung des Agglutinins nicht mehr erfolgen, und die Agglutination bleibt deshalb trotz Anwesenheit des wirksamen Agglutinins aus. Entsprechende Versuche mit auf 56⁰ eine Stunde lang erhitztem Fleckfieberserum ergaben, daß in demselben Agglutinoide vorhanden sind. Einen solchen Hemmungsversuch gibt folgende Tabelle 9 wieder.

Tabelle 9.

Hemmungsversuch.

Serumverdünnung	Fleckfieber-Krankenserum		Aktives Fleckfieberserum in absteigender Menge + gleiche Menge inaktives Fleckfieberserum		
	aktiv	inaktiv 1 Std. 56°	aktives Serum	inaktives Serum	Ergebnis
1:100	+++	sehr schwach (+)	1:100	1:25	(+)
1:200	+++	schwach (+)	1:200	1:25	(+)
1:400	+++	+	1:400	1:25	schwach (+)
1:800	+++	(+)	1:800	1:25	schwach (+)
1:1600	+	schwach (+)	1:1600	1:25	schwach (+)
1:3200	schwach (+)	sehr schwach (+)	1:3200	1:25	schwach (+)
Kontrolle	0	0	Kontrolle	—	0

Der Nachweis der „Agglutinoid"-Bildung ist ein weiterer Beweis dafür, daß die agglutinierende Substanz des Fleckfieberserums den Charakter des Agglutinins besitzt. Hamburger und Bauch sowie Friedberger haben dafür bereits gewichtige andere Beweise erbracht.

Das Fleckfieberagglutinin des Menschen unterscheidet sich durch seine Hitzeempfindlichkeit vom Typhusagglutinin des menschlichen Serums. Dieses verträgt die Erhitzung auf 56°. Doch dürfen wir weitgehende Schlüsse aus dieser Differenz nicht ziehen. Hitzeempfindliche Agglutinine sind bekannt, so z. B. manche Normalagglutinine, wie das Typhusagglutinin des Kaninchenserums (Rodet), das Tuberkulose- (Romberg) und Pestagglutinin (Kolle), die durch Erhitzung auf 56° zerstört werden.

Wie verhalten sich in bezug auf Thermoresistenz nun Sera von Kaninchen, die mit Proteus-Stämmen infiziert worden sind? Die Agglutinine dieser Tiere werden durch 1-stündiges Erhitzen auf 56° nicht zerstört und nicht abgeschwächt. Die Sera der infizierten Tiere verhalten sich also anders als Fleckfieber-Krankensera, wie auch Hamburger und Bauch an Kaninchen-Immunsera festgestellt haben.

Eigenartig ist die bereits von Weil und Felix und einer Reihe anderer Autoren festgestellte Tatsache, daß natürlich oder durch künstliche Maßnahmen zum Absterben gebrachte Fleckfieber-Proteus-Bazillen ihre Agglutinabilität verlieren. Diese Tatsache ist es, die der Herstellung eines für die Fleckfieberagglutination geeigneten Diagnostikums, wie wir es z. B. beim Typhus in Form des Fickerschen Diagnostikums besitzen, Schwierigkeiten bereitet. Wir möchten an dieser Stelle nicht auf die über diesen Gegenstand bestehende Literatur eingehen. Wir waren seit längster Zeit ebenfalls bestrebt, ein brauchbares Fleckfieberdiagnostikum herzustellen, und haben dies mit einerseits durch Aether, andererseits mit Formol und mit Hitze abgetöteten Fleckfieber-Proteus-Bazillen versucht. Wir können kurz unsere Erfahrungen dahin zusammenfassen, daß unter allen Umständen bei der Anstellung der Weil-Felixschen Reaktion den lebenden Bakterien der Vorzug gegeben werden muß. Beim Arbeiten mit abgetöteten Bakterien tritt einerseits ein verspätetes Auftreten der Reaktion ein, andererseits verhalten sich verschiedene Fleck-

fiebersera den abgetöteten Bakterien gegenüber nicht gleich, wie wir in Uebereinstimmung mit Sachs gefunden haben. Manche Fleckfiebersera geben mit bei bestimmten Hitzegraden abgetöteten Bakterien eine sehr gute Reaktion, andere dagegen nicht. Erhitzt man den Fleckfieber-Proteus-Bazillus x 19 auf 56°, so wird er innerhalb einiger Minuten (2—5) bereits abgetötet. Erhitzt man den Bazillus durch längere Zeit auf diese Temperatur und prüft von Zeit zu Zeit seine Reagierbarkeit mit Fleckfieberserum, so kann man eine zunehmende Abnahme der Agglutinabilität feststellen, die schon nach 5 Minuten Erhitzung eintritt und nach etwa 30 Minuten Erhitzung ihren Höhepunkt erreicht, der bis zu etwa 1 Stunde bestehen bleibt. Nach $1^1/_2$ Stunden Erhitzung beginnt die Agglutinierbarkeit wieder zuzunehmen, und nach 2 Stunden Erhitzung ist sie bereits wieder größer als nach 5 Minuten Abtötung, bleibt aber hinter der Agglutinabilität der lebenden Bakterien weit zurück. Benutzt man eine Aufschwemmung von x 19-Bazillen, die 1 Stunde auf 56° erhitzt worden sind, für Agglutinationszwecke und vergleicht sie mit der lebenden Kultur, so wird man feststellen, daß ein vollständiger Verlust der Agglutinabilität nicht vorhanden ist. Die abgetöteten Bazillen werden vom Fleckfieberserum deutlich beeinflußt, nur schwächer als lebende.

In letzter Zeit sind für die Fleckfieberagglutination auf höhere Hitzegrade erwärmte Bakterien empfohlen worden (Sachs und Czépai).

Tabelle 10.

Drei Fleckfieber-Krankensera und ein Kanincheninfektionsserum vom Stamm x 19, geprüft gegen lebende und erhitzte x 19-Bazillen (1 Stunde auf 56° und 80°). Resultat nach 24 Stunden.

Serum-verdünnung	Fleckfieberserum Pfefferblum			Fleckfieberserum Moschkowitsch			Fleckfieberserum Brand			Infektionsserum vom Stamm x 19		
	lebende Kulturen	56° abgetötete	80° abgetötete	lebende Kulturen	56° abgetötete	80° abgetötete	lebende Kulturen	56° abgetötete	80° abgetötete	lebende Kulturen	56° abgetötete	80° abgetötete
1:10	+++	+	++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:20	+++	+	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++
1:40	+++	schw. +	++	+++	+	+	+++	+	+++	+++	+++	+++
1:80	++	schw. +	++	+++	schw. +	+	+++	+	++	+++	+++	+
1:160	+	(+)	+	++	schw. (+)	+	++	sehr schw. +	++	+++	++	+
1:320	+	(+)	schw. +	schw. +	sehr schw. (+)	sehr schw. +	+	(+)	+	+++	++	schw. +
1:640	schw. +	schw. (+)	schw. +	(+)	0	(+)	schw. +	(+)	+	+++	++	schw. +
1:1280	schw. +	sehr schw. (+)	(+)	(+)	0	0	sehr schw. +	sehr schw. (+)	schw. +	+++	+	(+)
1:2560	schw. +	?	sehr schw. (+)	sehr schw. (+)	0	0	sehr schw. +	sehr schw. (+)	(+)	+++	+	sehr schw. (+)
1:5120	(+)	0	sehr schw. (+)	0	0	0	(+)	?	schw. (+)	+++	(+)	?
Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Wir können auf Grund unserer Erfahrungen bestätigen, daß manche Fleckfiebersera mit auf 80° erhitzten Bakterien genau wie mit lebenden reagieren, nur tritt die Agglutination später ein (Sachs). Manche Fleckfiebersera agglutinieren aber die auf 80° erhitzten Bakterien schwächer als die lebenden. Ein Versuch, der gleichzeitig mit lebenden, bei 56° und 80° abgetöteten x 19-Bazillen ausgeführt worden ist, möge mitgeteilt werden. In diesem wurden gleichzeitig auch die Infektionssera der Kaninchen untersucht.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß die Erhitzung auf 56° die Agglutinablität sowohl gegenüber dem Fleckfieberkrankenserum, wie auch gegenüber dem Infektionsserum herabsetzt. Die bei 80° 1 Stunde lang erhitzten x 19-Bazillen haben von ihrer Agglutinabilität gegenüber dem Infektionsserum noch mehr eingebüßt als die auf 56° erwärmten. Wir haben bis jetzt kein Infektionsserum in den Händen gehabt, das die auf 80° erhitzten Bakterien stärker agglutiniert hätte als die bei 56° erhitzten. Stets war das Gegenteil der Fall. Die Fleckfieberkrankensera, wie wir 2 in der Tabelle 10 angeführt haben, agglutinieren dagegen oft die bei 80° erhitzten Bakterien stärker als die bei 56° erwärmten (Sachs).

Man könnte die Abnahme der Agglutinabilität der bei 56° erhitzten Bakterien damit erklären, daß empfindliche Agglutinogene zerstört werden und nur hitzebeständige übrig bleiben. Um diese Frage zu prüfen, haben wir Kaninchen mit solchen auf 56° erhitzten Bakterien immunisiert und das gewonnene Immunserum gegen lebende, bei 56° und 80° abgetötete x 19-Bazillen geprüft. Wenn die Erhitzung empfindliche Agglutinogene zerstören würde, dann hätte das mit erhitzten Bakterien gewonnene Immunserum lebende und bei 56° abgetötete Bakterien gleich stark agglutinieren müssen. Das ist durchaus nicht der Fall. Folgende Tabelle, in der ein Versuch wiedergegeben ist, zeigt es.

Tabelle 11.

Kaninchenimmunserum, gewonnen durch Injektion von bei 56° 40 Minuten erhitzten x 19-Bazillen, wird geprüft gegen lebende, bei 56° und 80° erhitzte Bakterien. Resultat nach 24 Stunden.

Serumverdünnung	Lebende Bakterien	56° erhitzte	80° erhitzte
1 : 10	+++	+++	+++
1 : 20	+++	+++	+++
1 : 40	+++	+++	+++
1 : 80	+++	+++	+
1 : 160	+++	+++	schwach +
1 : 320	+++	+	(+)
1 : 640	+++	schwach +	?
1 : 1280	++	schwach (+)	0
1 : 2560	+	0	0
1 : 5120	schwach (+)	0	0
Kontrolle	0	0	0

Ein solches Immunserum agglutiniert genau so, wie das Infektionsserum, am stärksten den lebenden Bazillus, weniger stark den bei 56°

erhitzten und noch schwächer den bei 80° erhitzten. Durch die Erhitzung erfolgt also keine Zerstörung von empfindlichen Agglutinogenen, sondern die physikalische Beschaffenheit, die Ausflockbarkeit des Bazillus wird verändert, wie dies auch bei anderen Bakterien der Fall ist. Es ist das auch keine spezifische Eigentümlichkeit der Fleckfieber-Proteus-Stämme, sondern kommt auch anderen Proteus-Stämmen zu. Entsprechende Versuche mit Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämmen lehrten dies.

Wenn wir unsere Erfahrungen zusammenfassen, ergibt sich folgendes:

1) In kultureller Hinsicht sind zwischen Fleckfieber-Proteus-Stämmen und anderen vom Menschen gezüchteten Proteus-Bazillen wesentliche Differenzen nicht nachweisbar.

2) In bezug auf Agglutinogene lassen sich die beim Menschen vorkommenden Proteus-Bazillen mit Hilfe von Sera, gewonnen von Kaninchen, welche intravenös mit verschiedenen lebenden Proteus-Bazillen infiziert wurden (Infektionssera), in drei Gruppen einteilen:

I. Die erste Gruppe umfaßt solche Proteus-Arten, die mit den Fleckfieber-Proteus-Bazillen entweder gar keine oder minimalste Mengen von Agglutinogenen gemeinsam haben.

II. Die zweite Gruppe umfaßt solche Proteus-Bakterien, die sowohl mit der ersten Gruppe wie auch mit der Fleckfiebergruppe in quantitativ verschiedener Menge gemeinsame Agglutinogene besitzen. Manche enthalten mehr gemeinsame Agglutinogene mit der Gruppe I, andere mehr mit der Fleckfiebergruppe.

III. Die dritte Gruppe umfaßt die Fleckfieber-Proteus-Stämme. Diese sind in bezug auf Agglutinogene untereinander nicht identisch. Außer gemeinsamen Agglutinogenen besitzen sie auch differente. Dieser Schluß ist durch folgende Tatsachen begründet:

Sera von Kaninchen, die mit dem Fleckfieber-Proteus-Bacillus x 19 infiziert werden, agglutinieren am stärksten diejenigen Fleckfieber-Proteus-Stämme, die auch vom Fleckfieberkrankenserum am stärksten agglutiniert werden (x 19-Gruppe), weniger stark die sogenannte x 2-Gruppe. Die letztere ist nicht schwerer agglutinabel, als die erstere, da sie von homologen Infektionssera stärker, als die x 19-Gruppe agglutiniert wird. Zwischen diesen beiden Untergruppen bestehen also in bezug auf Agglutinogene Differenzen. Bedeutende Unterschiede zwischen den einzelnen Fleckfieber-Proteus-Stämmen treten auch zutage bei der Prüfung mit einem Infektionsserum, hergestellt mit einem Proteus-Bacillus der Gruppe II (Nicht-Fleckfieber-Proteus-Stämme). Manche Fleckfieber-Proteus-Stämme haben mit der Gruppe II viel, andere weniger gemeinsame Agglutinogene. Mit Hilfe eines solchen Serums erhält man aber eine andere Gruppierung der Fleckfieber-Proteus-Stämme, als mit solchen Sera, die entweder mit x 19- oder x 2-Bazillen hergestellt wurden.

3) Auf 56° erhitzte x 19-Bakterien werden sowohl von den homologen Infektionssera wie von Fleckfieber-Krankensera schwächer als lebende agglutiniert.

4) Analog verhalten sich die Nicht-Fleckfieberstämme gegen ihre homologen Sera.

5) Auf 80° erhitzte x 19-Bazillen werden von manchen Fleckfieber-

Krankensera stärker agglutiniert als auf 56° erhitzte Bakterien, von den Kanincheninfektionssera werden sie aber stets schwächer agglutiniert.

6) Die agglutinierende Fähigkeit des Fleckfieber-Krankenserums wird durch 1-stündiges Erhitzen auf 56° in den meisten Fällen abgeschwächt, die des Kanincheninfektionsserums nicht.

7) Erhitztes Fleckfieber-Krankenserum läßt sich durch Zusatz von normalem Menschenserum nicht reaktivieren und zeigt die Eigenschaften eines agglutinoidhaltigen Serums (Hemmungswirkung).

8) Die Infektionssera, hergestellt mit x 19- oder x 2-Bazillen, agglutinieren auch die Bakterien der Gruppe II. Die Fleckfieberkrankensera dagegen enthalten nur minimale Agglutininmengen gegen diese Gruppe. Darin besteht ein wichtiger Unterschied zwischen Fleckfieber-Krankenserum und Kanincheninfektionsserum.

9) Bei der Agglutination der Proteus-Bazillen treten folgende Besonderheiten auf:

a) Die Agglutination mancher Stämme durch heterologe Immunsera zeigt keine Abstufungen, sondern hält sich in einer großen Reihe von Verdünnungen auf gleicher und geringer Höhe.

b) Mancher Stamm erzeugt ein Serum, das einen anderen Stamm stark agglutiniert, während ein mit letzterem erzeugtes, wirksames Immunserum sich dem ersteren Stamm gegenüber als sehr schwach oder fast unwirksam erweist.

Zur Lösung der Frage, ob 2 Proteus-Stämme gemeinsame Agglutinogene besitzen, müssen also unter Umständen Sera von beiden Stämmen hergestellt werden.

Aus den oben mitgeteilten Ergebnissen ersehen wir, daß außer vielen gemeinsamen Eigenschaften auch prägnante Differenzen zwischen Fleckfieberkrankenserum und künstlichem Infektionsserum bestehen.

Es erhebt sich daher die Frage, ob diese Unterschiede prinzipieller Natur sind, so daß daraus der Schluß gezogen werden müßte, daß die Fleckfieberagglutination beim Menschen nicht bedingt wird durch vorherige Infektion mit Fleckfieber-Proteus-Bazillen.

Wie wir bereits oben ausgeführt haben, ist eine solche Schlußfolgerung nicht ohne weiteres zulässig. Die bestehenden Differenzen könnten ihren Grund in der Eigenartigkeit des menschlichen Organismus oder des Infektionserregers haben.

Andererseits dürfen diese Unterschiede nicht übersehen werden. Ihre Klärung ist von großer Wichtigkeit.

Zwei Erklärungen für das Entstehen der Fleckfieberagglutinine beim Menschen halten wir auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials für diskutabel:

1) Die Fleckfieber-Proteus-Bazillen sind die Erreger oder konstante Mischinfektionserreger des Fleckfiebers und die Agglutinine spezifische Reaktionsprodukte des menschlichen Organismus gegen die Infektion mit diesen.

2) Wir wissen, daß die Proteus-Stämme der Gruppe II mit Fleckfieber-Proteus-Bazillen gemeinsame Agglutinogene haben und daß die Fleckfieber-Proteus-Stämme untereinander nicht identisch sind und manche von ihnen der Proteus-Gruppe II besonders nahestehen. Es wäre daher möglich, daß sich zufällig in den fleckfieberkranken Organismus oder in das Fleckfieberblut außerhalb des Körpers (im Reagenzglase) hineingelangte Proteus-Bazillen der Gruppe II unter dem Einfluß des Fleckfieberblutes in der Art ändern könnten, daß die

schon normalerweise in ihnen vorhandenen, mit Fleckfieber-Proteus-Bazillen gemeinsamen Agglutinogene zu besonderer Vermehrung gelangen. Wenn diese Vorstellung richtig wäre, so hätten wir die Fleckfieber-Proteus-Bazillen als eine Spielart der saprophytischen aufzufassen.

Welche dieser Möglichkeiten zutrifft, werden weitere Untersuchungen lehren.

Anfang Oktober 1917.

Literatur.

Braun, H., u. Salomon, R., Deutsch. med. Wochenschr. 1918. No. 3.
Czépay, K., Wien. klin. Wochenschr. 1917. No. 40.
Dienes, Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 15.
Dietrich, ebenda. 1916. No. 51.
Friedberger, E., ebenda. 1917. No. 42/44.
—, Berlin. klin. Wochenschr. 1916. No. 32.
Hamburger, R., u. Bauch, R., Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 36 u. 39.
Klieneberger, Carl, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1908. Bd. 58.
Kolle, W., u. Schloßberger, H., Med. Klin. 1917. No. 10.
Sachs, H., Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 31.
Weil u. Felix, Wien. klin. Wochenschr. 1916. No. 2.
— — ebenda. 1917. No. 13.

(G. C.)

Ueber Dysenterietoxin und Dysenterieantitoxin.

II. Die Spezifität der Toxine und Antitoxine der Mannit vergärenden Dysenteriestämme.

[Aus dem k. k. Serotherapeutischen Institut in Wien (Vorstand: Hofr. Prof. Dr. R. Paltauf).]

Von Prof. Dr. **Ernst Přibram.**

Wie in der ersten Mitteilung[1]) an der Hand von Protokollen gezeigt wurde, ließen sich in den Bouillonkulturen der Mannit vergärenden Stämme, welche Kruse, Rittershaus, Kemp und Metz[2]) aus Dysenterieepidemien gezüchtet haben, Toxine nachweisen, deren Wirkung im Tierversuch außerordentlich ähnlich ist jenen der Shiga-Kruse-Gruppe. Auch die Antitoxinproduktion mit Hilfe dieser Kulturen haben wir bereits erwähnt und haben nun, an diesen Teil der ersten Mitteilung anknüpfend, untersucht, inwieweit die mit diesen Dysenterietoxinen gewonnenen Antitoxine untereinander spezifisch sind, und ob diese Toxine durch das mit Shiga-Kruse-Toxinen gewonnene Antitoxin neutralisiert werden und umgekehrt. Da von Kaninchen keine sehr wirksamen Antitoxine erzielt wurden, wurde eine Ziege mit dem Toxin des Stammes D^{118} immunisiert. Mit diesem Antitoxin „D^{118}“ wurden die beiden stärksten Toxine der Gruppe: D^{118} und E^{65} geprüft. Das Ergebnis zeigen folgende Versuchsprotokolle:

---

1) Přibram, E., Ueber Dysenterietoxin und Dysenterieantitoxin. I. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80. 1917. S. 33.)

2) Kruse, Rittershaus, Kemp u. Metz, Dysenterie und Pseudodysenterie. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 57. 1907. S. 417.)

1) Kaninchen No. 1894, 1000 g, erhält am 26. März 1917 0,5 ccm Toxin D^{118} in die linke Ohrvene
0,5 ccm Antitoxin D^{118} in die rechte Ohrvene
das Tier bleibt gesund.

Kontr.: Kaninchen No. 618, 1000 g, erhält am 26. März 1917 0,5 ccm Toxin D^{118} in die linke Ohrvene,
0,5 ccm Ziegenserum in die rechte Ohrvene
27. März gesund,
28. „ krank,
29. „ krank,
30. „ tot.

Kontr.: Kaninchen No. 1369, 1000 g, No. 1908, 1000 g, No. 1581, 1000 g } erhalten je 0,5 ccm Toxin D^{118} intravenös; Tod innerhalb 4 Tagen.

Der Versuch zeigt, daß das mit dem Toxin D^{118} gewonnene Serum das Toxin dieses Stammes neutralisiert, während das Serum einer nicht immunisierten Ziege in gleicher Menge nur eine sehr schwache Wirkung ausübt, die sich in einer Verzögerung des Eintrittes des Todes des Versuchstieres äußert.

2) Kaninchen No. 1102, 1000 g, erhält am 5. Mai 1917 0,5 ccm Toxin E^{65} in die linke Ohrvene
0,5 „ Antitoxin D^{118} in die rechte Ohrv.
das Tier bleibt gesund.

Kontr.: Kan. No. 619, 1000 g, erhält am 5. Mai 1917 0,5 ccm Toxin E^{65} in die linke Ohrvene
0,5 „ Ziegenserum in die rechte Ohrv.
das Tier bleibt gesund.

Kontr.: Kan. No. 1399, 1000 g, erhält am 4. Mai 1917 0,5 ccm Toxin E^{65} intravenös
5. „ tot.

Kontr.: Kan. No. 970, 1000 g, erhält am 4. Mai 1917 0,5 ccm Toxin E^{65} intravenös
5. „ tot.

Es ist in diesem Versuche das auffallende Ergebnis zu verzeichnen, daß auch das Serum der unvorbehandelten Ziege in der Menge von 0,5 ccm das Toxin des Stammes E^{65} neutralisiert, d. h. bei getrennter Injektion das Kaninchen schützte. Eine ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung des Serums der unvorbehandelten Ziege war auch im vorhergehenden Versuch mit dem Toxin D^{118} zu verzeichnen gewesen. Um zu erfahren, ob das Antitoxin D^{118}, d. h. das Serum der mit dem Stamm D^{118} vorbehandelten Ziege in seiner Wirkung auf das Toxin E^{65} stärker sei als das Serum der unvorbehandelten Ziege, wurde der Versuch mit kleineren Mengen Serum, 0,2 ccm pro Kilogramm bei gleichbleibender Toxinmenge wiederholt:

Kaninchen No. 175, 1050 g, erhält am 8. Mai 1917 0,525 ccm Toxin E^{65} in die linke Ohrvene
0,2 „ Antitoxin D^{118} in die r. Ohrvene
9. „ gesund
10. „ leicht krank (frißt wenig)
11. „ gesund
bleibt gesund und überlebt.

Kaninchen No. 1734, 1050 g, erhält am 8. Mai 1917 0,525 ccm Toxin E^{65} in die linke Ohrvene
0,2 „ Ziegenserum in die r. Ohrvene
9. „ tot.

Das Serum der unvorbehandelten Ziege hat also in der Menge von 0,2 ccm bei gleicher Versuchsanordnung keine Wirkung, während das Serum der mit Toxin D^{118} vorbehandelten Ziege in dieser Menge gegen das Toxin E^{65} schützt.

Wir sehen aus diesen Versuchen zunächst, daß auch das Serum einer unvorbehandelten Ziege eine, wenn auch schwache, so doch ausgesprochen schützende Wirkung im Tierversuch hat, eine Erscheinung, welche an die antihämotoxische Wirkung der Sera nicht vorbehandelter

Tiere gegen bakterielle Hämotoxine (Staphylokokkenhämolysine u. a.) erinnert. Der Unterschied ist in diesen Fällen ein deutlich quantitativer. Selbstverständlich werden nicht alle Sera unvorbehandelter Tiere in gleicher Weise wirksam sein; es wird also durch Vorbehandlung nicht nur ein wirksameres, sondern auch nur auf diese Weise ein zuverlässiges Heilserum gewonnen. Es geht weiter aus diesen Versuchen hervor, daß das mit dem Toxin des Stammes D^{118} gewonnene Antitoxin nicht nur eine ausgesprochen spezifische Wirkung gegen das Toxin des eigenen Stammes, sondern auch gegen das des wohl verwandten, aber doch durch Agglutination gut unterscheidbaren Stammes E^{65} aufweist. Wir begegnen hier einer ähnlichen Erscheinung, wie sie bei einer ganz anderen Gruppe, den Vibrionen, durch die Arbeiten von Kraus und Přibram[1]) bereits beobachtet worden ist. Dort wird das akut wirkende Toxin des Vibrio Nasik, ebenso die Hämotoxine anderer Vibrionen (V. Metschnikoff, V. danubicus, V. Finkler-Prior, V. Massauah) von dem mit dem Toxin (und Hämotoxin) der El-Tor-Vibrionen gewonnenen Antitoxin neutralisiert, ebenso auch das Toxin dieser mit dem Antitoxin des V. Nasik. Es scheint sich also hier um ein allgemein giltiges Gesetz zu handeln, das besagt, daß die Agglutination und auch andere biologische Erscheinungen einen höheren Grad von Spezifität aufweisen, als die Toxinbildung, gemessen an der antitoxischen Wirkung eines Immunserums; — dies gilt beispielsweise auch für Ricin- und Robin-Immunsera[2]), welche ihre Toxine gegenseitig neutralisieren. Eine ähnliche Erscheinung haben Jaffé und Přibram[3]) bei ihren experimentellen Untersuchungen über die Spezifität der Abwehrfermente mit Hilfe der optischen Methode beobachtet, wo sich zeigen ließ, daß die Spezifität um so weniger in Erscheinung tritt, je tiefer das zur Injektion verwendete Gewebe (Organgewebe, Pepton) abgebaut ist. Wir haben also hierin einen Anhaltspunkt für die Erklärung der Erscheinung, die uns zugleich Aufschluß gibt über das Verhältnis im Bau der die agglutinierenden Eigenschaften des Immunserums hervorrufenden Bestandteile des Bakterienkörpers und jener offenbar durch tieferen Abbau von Eiweiß zustande gekommenen Produkte, welche wir in Bouillonkulturen als „Toxine" nachweisen können. Diese tieferen Abbauprodukte haben auch hier eine entsprechend geringere Spezifität, ähnlich wie wir dies bei den Fermenten beobachten konnten.

Im Hinblick auf die eben erörterten Tatsachen war es von um so größerem Interesse, zu erfahren, ob ein mit dem Toxin von Shiga-Kruse-Stämmen gewonnenes Antitoxin die Toxine der Mannit vergärenden Stämme zu neutralisieren, d. h. bei getrennter Injektion die Versuchstiere vor der Vergiftung zu schützen vermag. Das verwendete Antitoxin, kurz „Antitoxin Shiga-Kruse" bezeichnet, hatte folgende Wirkung gegenüber dem Toxin des eigenen Stammes:

3) Kaninchen No. 500, 1100 g, erhält am 7. April 1917 0,1 ccm Toxin Shiga-Kruse in die linke Ohrvene
0,5 „ Antitoxin Shiga-Kruse in die rechte Ohrvene
das Tier bleibt gesund.

1) Kraus, R., u. Přibram, E., Ueber Choleravibrionen und andere pathogene Vibrionen. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 41. 1906. S. 15.)

2) Ehrlich, P., Untersuchungen über Immunität. (Deutsch. med. Wochenschr. 1891. No. 32—44.)

3) Jaffé, H., u. Přibram, E., Experimentelle Untersuchungen über die Spezifität der Abwehrfermente mit Hilfe der optischen Methode. (München. med. Wochenschr. 1914. S. 2125.)

Kontr.: Kan. No. 1784, 1100 g, erhält am 7. April 1917 0,1 ccm Shiga-Kruse in die linke Ohrvene
1,0 „ Ziegenserum in die r. Ohrvene
9. „ Lähmung der vorderen Extremität
10. „ schwer krank
11. „ moribund
12. „ tot.

Die Wirkung gegenüber den Mannit vergärenden Stämmen zeigen folgende Versuche:

Kaninchen No. 1901, 1000 g, erhält am 26. März 1917 0,5 ccm Toxin D^{118} in die linke Ohrv.
0,5 „ Antitoxin Shiga-Kruse in die rechte Ohrvene
27. „ krank
28. „ krank
29. „ tot.

Kaninchen No. 1838, 1050 g, erhält am 8. Mai 0,525 ccm Toxin E^{65} in die linke Ohrvene
0,5 „ Antitoxin Shiga-Kruse in die rechte Ohrvene
9. „ Lähmung der hinteren Extremität
10. „ tot.

Kaninchen No. 1192, 800 g, erhält am 17. Juni 0,4 ccm Toxin H. Hallmann in die linke Ohrvene
0,4 „ Antitoxin Shiga-Kruse in die rechte Ohrvene
18. „ Abmagerung
19. „ Allgemeine Paralyse
20. „ Besserung.
22. „ moribund
25. „ tot.

Auch der Versuch, mit dem Antitoxin D^{118} das Toxin Shiga-Kruse zu neutralisieren, zeigte, daß dies ebensowenig gelingt, wie die Neutralisierung der Toxine der Mannit vergärenden Gruppe durch das Antitoxin Shiga-Kruse:

4) Kaninchen No. 286, 1100 g, erhält am 12. April 0,2 ccm Toxin Shiga-Kruse in die linke Ohrvene
1,0 „ Antitoxin D^{118} in die r. Ohrvene
13. „ vordere Extremität leicht paretisch
14. „ Paralyse
15. „ tot.

Kontr.: Kan. No. 1560, 1100 g, erhält am 12. April 0,2 ccm Toxin Shiga-Kruse in die linke Ohrvene
1,0 „ Ziegenserum in die rechte Ohrvene
13. „ tot.

Es zeigt sich hier eine schwache Wirkung des Immunserums, welche im folgenden Versuch mit kleineren Toxinmengen deutlicher zur Darstellung gelangt:

Kaninchen No. 159, 1100 g, erhält am 7. April 0,1 ccm Toxin Shiga-Kruse in die linke Ohrvene
1,0 „ Antitoxin D^{118} in die r. Ohrvene
8./9. „ gesund
10. „ Lähmung der vorderen Extremitäten
11. „ gebessert, überlebt.

Kontr.: Kan. No. 1748, 1100 g, erhält am 7. April 0,1 ccm Toxin Shiga-Kruse in die linke Ohrvene
1,0 „ Ziegenserum in die rechte Ohrvene
9. „ Lähmung der vorderen Extremität
10. „ schwer krank
11. „ moribund
12. „ tot.

Zusammenfassung.

Das mit einem der Mannit vergärenden Dysenteriestämme gewonnene Antitoxin schützt im Tierversuch nicht nur das Tier vor dem Toxin des eigenen Stammes, sondern auch vor dem eines anderen derselben Gruppe, obwohl diese Stämme durch Agglutination leicht voneinander zu unterscheiden sind.

Das mit einem der Mannit vergärenden Stämme gewonnene Antitoxin schützt deutlich, aber nur in geringem Grade, vor dem Toxin der Shiga-Kruse-Stämme.

Das mit dem Toxin der Shiga-Kruse-Stämme gewonnene Antitoxin schützt nicht oder nur in sehr geringem Grade gegen Toxine der Mannit vergärenden Dysenteriegruppe.

Die Spezifität der Immunsera dürfte innerhalb einer um so engeren Reaktionsbreite Geltung haben, je weniger tief das zur Immunisierung verwendete Eiweiß (Bakterienprotein, Toxin) abgebaut ist. Die Untersuchung dieses letzten Punktes möge einer späteren Arbeit vorbehalten bleiben. (G. C.)

Beitrag zur Geschossuntersuchung auf aërobe und anaërobe Bakterien[1]).

[Aus dem Pilzforschungsinstitut im Eppendorfer Krankenhaus.]

Von Prof. **H. C. Plaut,** Hamburg.

Seit Januar 1917 habe ich die in den Eppendorfer chirurgischen Kliniken (Geheimrat Kümmel und Hofrat Sick) durch Operation entfernten Geschosse zur Feststellung der ihnen anhaftenden pathogenen Keime zur Untersuchung erhalten.

Es handelte sich 27mal um aseptisch eingeheilte Steckschüsse, 35mal um noch offene Wunden oder um eiternde Fisteln. Vertreten waren alle Geschoßarten, am häufigsten Granatsplitter, häufig Schrapnellkugeln, selten Gewehrgeschosse, 1mal eine Revolverkugel, 1mal ein Handgranatenblech.

Die Geschosse wurden gleich nach der Operation in sterilen Petri-Schalen, teils noch in ihrer Bindegewebskapsel befindlich, frei oder mit Gewebsfetzen versehen, auch mit daneben liegenden Fremdkörpern (Tuchfetzen), abgeliefert und sofort verarbeitet.

Hauptsächlich kam es darauf an, festzustellen,

1) ob überhaupt Keime an den Geschossen nachweisbar waren (steril oder nicht);

2) ob es sich um aërobe, fakultativ anaërobe oder streng anaërobe Arten handelte;

---

1) Manuskript am 10. Dez. 1917 eingesandt.

3) ob unter den pathogenen Keimen Tetanus-, Gasbrand- oder maligne Oedembazillen nachweisbar waren.

Ueber den klinischen Verlauf des größten Teils der Fälle (46) und die chirurgisch-kritische Verwertung der bakteriologischen Befunde hat Roedelius (1) berichtet[1]). Hier soll uns nur das rein Bakteriologische interessieren, nämlich die Methoden, die gewählt wurden, um die 3 oben gestellten Fragen zu beantworten.

Punkt 1 der Fragestellung bot in bezug auf Methode keine Schwierigkeiten; die bekannten Verfahren der Schulbakteriologie führen zum Ziel. Bei Punkt 2 und 3 lag aber die Sache doch wesentlich anders. Da es sich ja in den meisten Fällen um Nachweis sehr geringer Mengen von pathogenen Keimen an den Geschossen selbst handelt und nicht um Untersuchung von Sekreten und Gewebsstücken, für die die bewährten Methoden der Anaërobenzüchtung ausgearbeitet sind, so mußte vor Inangriffnahme der eigentlichen Untersuchung durch Vorarbeiten festgestellt werden, welche Kombination von Methoden am meisten Aussicht habe, zum sicheren Erfolg zu führen.

Die Schwierigkeit der Projektiluntersuchung wird besonders dadurch vermehrt, daß das Geschoß, wie es von der Operation kommt, keinen Fremdkörper darstellt, den man bequem bearbeiten kann. Ganz abgesehen davon, daß die zu untersuchenden Geschosse aus hartem, oft viel zerklüftetem Metall bestehen, das sich schlecht aseptisch zerkleinern läßt, sitzt es im Körper bei älteren, eingeheilten Steckschüssen im engsten Zusammenhang mit dem umgebenden Gewebe, ist mit ihm verwachsen und steckt häufig in einer sehr derben Bindegewebskapsel, aus der es geradezu mit Kraft erst herauspräpariert werden muß.

Weiterhin war eine Anzahl prinzipieller Fragen zu erledigen, bevor man den eigentlichen Untersuchungen näher treten konnte. Sollte man z. B. das Geschoß vor der weiteren Bearbeitung mitsamt den Gewebsfetzen abspülen, um die zufälligen Verunreinigungen auszuschalten, oder es unabgespült aseptisch vom Gewebe befreien; sollte man vor der eigentlichen anaëroben Bearbeitung den Fremdkörper auf höhere Temperaturen bringen; sollte man das Projektil nach der Abspülung im Nährboden völlig ausschalten, weil es als Metall im Nährboden bakterizid wirken könne (Messerschmidt, 2), und nur das Abgespülte zur Züchtung benutzen; sollte man erst den Tierversuch heranziehen, z. B. die Versuchstiere mit Geschoßteilchen impfen, und dadurch die pathogenen Bakterien reingewinnen oder die angereicherten Kulturen auf ihre Pathogenität prüfen?

Bei den Vorversuchen war endlich, ebenso wie bei den Versuchen selbst, auf die Kriegszeit Rücksicht zu nehmen und sowohl mit Nährboden als auch mit Tiermaterial zu sparen. Der letzte Punkt ist der am schwierigsten zu überwindende.

Weniger durch die Vorarbeiten, deren Ergebnisse sich in der Praxis häufig als falsch zeigten, sondern erst im Laufe der Untersuchungen selbst, durch die gemachten Erfahrungen, gelang es, durch Kombination und vor allem durch die richtige Aufeinanderfolge vorhandener Methoden, unter strenger Individualisierung der jeweilig vorliegenden Verhältnisse, eine, wie mir scheint, brauchbare Methode herauszuarbeiten.

---

1) Nachtrag über das Gesamtresultat wird später veröffentlicht.

Hauptübersicht der Methode.

1) Orientierende mikroskopische Untersuchung der den Geschossen anhaftenden Sekrete, Eiter, Blut, Gewebsfetzen, Granulationen, Uniformfetzen.

2) Aërobe Züchtung auf Blutagarplatten und Bouillon (Mischplatten).

3) Anaërobe Züchtung auf Tarozzi-Bouillonröhrchen. Bei Gasbildung sofort Tierversuch.

Wurden bei 1 und 2 aërobe Keime nachgewiesen: Erhitzen des Tarozzi-Röhrchens (Dauer richtet sich nach der Art der gefundenen Aëroben), dann Versuch, durch hohe Mischplattenkulturen eine Reinkultur zu gewinnen.

4) Nochmaliger Versuch des Gewinnens der anaëroben Reinkultur aus Herzblut resp. Organen durch anaërobe Plattenkultur und Tarozzi-Röhrchen, falls keine Reinkultur zu erlangen war.

Wenn keine aëroben Keime vorhanden sind, unterbleibt das Erhitzen des Tarozzi-Röhrchens, das erst bei Vorhandensein mehrerer Arten anaërober Keime zu ihrer Trennung, eventuell in Reserve-Tarozzi-Röhrchen, angewandt wird.

A. Allgemeines.

Das Geschoß ist nach der Operation, wie oben bemerkt, fast nie ganz frei. Es ist mit mehr oder weniger Bindegewebsfetzen und Granulationsresten, Blut oder Eiter im innigsten Zusammenhang. Das ist für die Wahl des Vorgehens wichtig. Sitzt es direkt in einer Bindegewebskapsel, oder liegt es nur an wenig Stellen frei zutage, so ist es notwendig, unter aseptischen Kautelen, ohne abzuspülen, die Kapsel zu spalten und das Geschoß herauszupräparieren. Das Lager, aus dem es herauspräpariert ist, wird für sich untersucht. Kleine Gewebsfetzchen, die zurückbleiben, sind nicht störend, sondern für die Anaërobenkultur sogar nützlich. Liegt das Geschoß frei zutage, so wird es sofort mit ausgeglühter Pincette gefaßt und auf eine Blutagarplatte abgestrichen, sodann in Traubenzuckerbouillonröhrchen abgespült (Plattengießen), zuletzt erfolgt nochmals eine Abspülung des Projektils in 2 Tarozzi-Röhrchen Im letzten Tarozzi-Röhrchen bleibt das Geschoß; nur wenn es aus Kupfer besteht, wird es auch aus diesem Röhrchen nach gründlicher Abspülung entfernt. Es hat sich gezeigt, daß das Kupfer auch auf anaërobe Keime entwickelungshemmend wirkt. Nickel, Blei und Eisen sind ohne Belang. Ist das Geschoß zu groß (Granatsplitter), um in die Tarozzi-Röhrchen gebracht zu werden, so muß man sich mit dem Abspülen in geeigneten Gefäßen begnügen und von dem Inhalt derselben dann Tarozzi-Röhrchen infizieren oder große Gefäße direkt wählen. Das Röhrchen mit dem Geschoß resp. ein geschoßloses Tarozzi-Röhrchen kommt direkt im Rezipienten nach Auspumpen der Luft in den Brutofen; das andere Tarozzi-Röhrchen, in dem das Geschoß nur abgespült wurde, nicht, sondern vorläufig zur Reserve in den Frigo.

Die aërobe Züchtung bedarf keiner besonderen Beschreibung. Nach 12—20 Stunden untersucht man die aërobe Blutplatte das aërobe Bouillonröhrchen und die Mischplatten und sucht, soweit möglich, festzustellen, um welche Gruppen von Aëroben es sich handelt, wobei die am Tag vorher vorgenommene mikroskopische Untersuchung vorhandener Sekrete hilft. Gleichzeitig wird das Tarozzi-Röhrchen aus dem Rezipienten, der mit in den Brutofen gestellt wurde, genommen, auf Trü-

bung und Gasbildung geachtet und lege artis mikroskopisch untersucht. Nun schreitet man zur Auswahl des weiteren Züchtungsverfahrens an der Hand der Untersuchung der aëroben Kulturen.

Erster Fall: Sind die aëroben Kulturen 24 Stunden steril geblieben, so ist wenig Wahrscheinlichkeit vorhanden, daß noch in den nächsten Tagen aërobe Keime aufgehen, aber der Vorsicht wegen bleibt das Reserve-Tarozzi-Röhrchen noch im Frigo, und die Platten und Bouillon werden weiter beobachtet. Die Anaërobenzüchtung gestaltet sich in diesem Fall einfach; der Tierversuch wird direkt gemacht, d. h. ohne Erhitzung, und zwar sofort nach Eintreten von lebhafter Gasbildung (bester Moment) im Tarozzi-Röhrchen.

Zweiter Fall: Es sind aërobe oder fakultativ anaërobe Keime gewachsen; dann handelt es sich darum, festzustellen, welcher Art: Für gewöhnlich sind es Streptokokken, seltener Staphylokokken. Diese stören den Ausfall des Tierexperiments gar nicht, wenn man ganz junge Kulturen benutzt. Sind aber andere fakultativ anaërobe Bakterien, speziell Vertreter der Coli-Gruppe, Proteus-Arten oder Pyocyaneus-Bazillen Mitkonkurrenten, oder handelt es sich um ältere, stark mit Streptokokken verunreinigte Mischkulturen, so benutzt man nur einen Teil der gewachsenen Tarozzi-Bouillon zum Tierexperiment und erhitzt den Rest und das noch unbebrütete Reserve-Tarozzi-Röhrchen $^1/_2$ Stunde auf 70° C und bringt dann beide Kulturen in streng anaërobe Verhältnisse. Dies geschieht darum, weil die genannten Keime sowohl das Tierexperiment ungünstig beeinflussen als auch nach kurzer Zeit die Gewinnung der Reinkultur unmöglich machen. Sie vermehren sich zwar anfangs nur langsam in anaëroben Verhältnissen, bald aber gewinnen sie über die streng Anaëroben die Oberhand, die sie in 48 Stunden schon völlig verdrängt haben können. Durch Einschaltung des Tierexperiments mit den erhitzten, neuerdings bebrüteten Kulturen und Anlage von Verdünnungen in verschiedenen Tarozzi-Röhrchen gelingt es aber fast ausnahmslos, Reinkulturen der Gasbrand- und malignen Oedembazillen zu erhalten.

Hat die Voruntersuchung der Sekrete oder die mikroskopische Exploration des Tarozzi-Röhrchens nach einigen Tagen die Anwesenheit von Köpfchensporen ergeben, so wird die Tarozzi-Kultur und das Reserve-Tarozzi-Röhrchen 15 Minuten eine halbe Stunde im strömenden Dampf erhitzt, um günstige Verhältnisse für die Weiterzüchtung des Tetanusbacillus zu schaffen.

Nach dem Erhitzen, Kochen oder Dämpfen kommen die Röhrchen in den Anaërobenapparat, und ihr Inhalt wird, sobald wieder[1]) Trübung und Gasbildung eintritt (bei Tetanusbazillen aber erst nach Eintritt der Sporenbildung), zum Mischplattenguß und zur Impfung verwendet. Ist das Tier der Impfung erlegen, so wird versucht, aus dem Herzblut, den Exsudaten und den Organen die Reinkultur des vorliegenden pathogenen, anaëroben Keimes zu erlangen, wenn es nicht gelungen ist, eine solche durch Platten direkt aus den Kulturen zu erzielen. Das Herzblut etc. wird dann auf Platten gebracht und zu Mischplatten und Schüttelkulturen verarbeitet, auch Leberstückchen (Tarozzi, 4) werden in Tarozzi-Bouillonröhrchen und Eieragar versenkt, ein Verfahren, das bei Tetanusbazillen manchmal auch dann noch zu Reinkulturen führt, wenn alle anderen Verfahren versagt haben.

1) Nach dem Kochen entsteht ein Bodensatz und die überstehende Bouillon wird klar.

Ergibt die mikroskopische Prüfung, im Dunkelfeld, bei der Geißelfärbung, bei der Gram-Färbung und bei der Sporendarstellung die Wahrscheinlichkeit der Anwesenheit mehrerer Anaëroben, so muß, wenn isolierte Kulturen auf der Platte und in Schüttelkulturen nicht zu erlangen sind, der ganze vorhandene, besonders durch Hibler (3) und Fraenkel (7) ausgearbeitete Apparat der Trennung der verschiedenen anaëroben Keimarten in Anwendung gebracht werden.

B. Spezieller Teil.

1) Anaërober Apparat.

Der wichtigste Punkt, um bei allen anaëroben Züchtungen am sichersten zum Ziele zu kommen, ist die Herstellung möglichst luftfreier Verhältnisse. Die Methoden, welche die Keimfreiheit nicht in vollkommener Weise erreichen, führen, wie bekannt, auch häufig zum Ziel, aber mit viel größerer Mühe und nicht mit der Sicherheit, Reinkulturen zu erhalten. Die Unterdrückungsmöglichkeit der aëroben Mitkonkurrenten ist bei guten anaëroben Verhältnissen eine ganz andere, als bei der Züchtung in nur teilweise entferntem Sauerstoff. Kombinationen mit elektiven Nährböden sind dabei empfehlenswert und in manchen Fällen nicht zu entbehren.

Am besten sind diejenigen Apparate, welche es ermöglichen, während die Luft mit der Oelluftpumpe ausgepumpt wird, Kalilaugelösung zu der trockenen, auf dem Boden des Apparates liegenden Pyrogallussäure einfließen zu lassen (bei Altmann-Berlin zu erhalten). Es genügt aber auch jeder gute, einfache Exsikkator (Kamen, 5) der kurz vor dem Auspumpen Pyrogallussäure + Kalilauge erhalten hat. Während des Auspumpens kann man sich davon überzeugen, wie zäh die Luft an der Oberfläche des Geschosses hängt: zahlreiche Luftblasen steigen davon in die Höhe. So lange noch Blasen steigen, muß man auspumpen, und dann, der Vorsicht wegen, noch eine Zeitlang. Im ganzen bei gut arbeitender elektrischer Oelluftpumpe[1]) 3—5 Minuten, je nach der Größe des Exsikkators. Sehr wichtig ist das gute Einfetten der Deckel der Exsikkatoren vor dem Auspumpen. Noch warme Bouillon darf nicht in den Rezipienten, sonst wird die Flüssigkeit durch Nachsieden herausgeschleudert. Auch gashaltige Kulturen darf man nur dann in den Exsikkator bringen, wenn man den Wattepfropf fest eingesteckt und durch Zubinden mit dünnem Pergamentpapier befestigt hat. Besonders bei Agarkulturen wird sonst die Agarsäule mit dem Pfropf herausgeschleudert. Selbstverständlich ist es, daß man Kontrollröhrchen mit in den Apparat gibt, um sich von der Sterilität der Leber und der Bouillon zu überzeugen. Das Aufmachen des Apparats macht oft Schwierigkeiten, weil der Deckel zu fest haftet. Erwärmen des Randes mit Gasbrenner erleichtert das Abheben.

2) Herstellung der Tarozzi-Röhrchen (8 A).

Stark alkalische (auf 1 l neutrale Bouillon werden 15 ccm 10-proz. Sodalösung zugesetzt), 2-proz. Traubenzucker-Bouillon aus Fleisch wird sterilisiert und dann 10 ccm auf das dickwandige Reagenzglas gegeben. Leber von einem frisch geschlachteten Meerschweinchen wird in zirka 1 g große Stückchen geschnitten, die bequem in das Reagenzglas passen. Sie werden dann einmal in destilliertem, sterilem Wasser im Erlen-

1) Von W. Stock in Marburg zu beziehen.

meyer aufgekocht. Nach Abgießen des Wassers Beschicken der Reagenzgläser: 3 Stückchen Leber auf jedes Glas, $^1/_2$ Stunde in den Dampfsterilisator. Sofort nach dem Sterilisieren wird sterilisiertes Paraffin überschichtet. Abkühlenlassen in strömendem Wasser.

3) Impfung der Tarozzi-Röhrchen.

Das Geschoß wird mit geglühter Pincette gefaßt und in ein Tarozzi-Röhrchen geworfen. Nach gründlicher Abspülung wird es mit langer Pincette wieder herausgenommen und in ein anderes Tarozzi-Röhrchen geworfen, das aber im Gegensatz zum ersten mit Paraffin überschichtet war. Hierin bleibt das Geschoß. Das erste Röhrchen dient zur Reserve und wird, nachdem es, also nachträglich, auch mit Paraffin übergossen wurde, mit dem Geschoßröhrchen in den Rezipienten gebracht und die Luft durch Auspumpen gründlich entfernt. Dies Reserveröhrchen kommt dann in den Frigo, das Geschoßröhrchen in den Brutofen.

4) Entnahme der Bouillon aus dem Tarozzi-Röhrchen.

Sie findet mit Glaskapillaren statt, damit kein Paraffin an die Bouillon, die zum Impfen, Färben und Weiterzüchten verwendet wird, kommen kann. Man zieht eine dünne Glasröhre über der Flamme aus, bricht sie an der dünnsten Stelle ab und schmilzt sie unten zu. Dicht über dem geschlossenen Ende macht man einen Strich mit dem Glaserdiamanten und einen zweiten etwas oberhalb des Teils der (dort dickeren) Kapillare, die ins Paraffin getaucht wird. Abmessen am gefüllten Reagenzglas. Die Kapillarpipetten werden trocken sterilisiert. Die Entnahme geschieht nun so, daß man die geschlossene Kapillare durch das Paraffin an den Boden des Reagenzglases führt und auf den Boden stößt (Reagenzgläser deshalb mit kräftigen Wänden verwenden). Die Kapillare zerbricht am 1. Strich, und die Bouillon strömt in das Kapillarrohr. Vor dem Aufstoßen wartet man so lange, bis das Paraffin, das in der Kapillare hängen geblieben ist, nach oben gestiegen ist, etwa 1 Minute. Man zieht hierauf die Flüssigkeit über den 2. Strich mit Mund oder Gummisauger in die Höhe, soviel man braucht, zieht die Kapillare heraus mit geschlossenem Finger und bricht am 2. Strich das Paraffinende ab, wirft dies in das bereitstehende Sublimatgefäß und läßt die völlig paraffinfreie Bouillon zum Impfen, Sporen-, Geißelfärben, Weiterzüchten etc. in sterile Schalen ablaufen. Für Untersuchung des Inhalts (nicht Geißelfärbung) genügt das Einstechen ganz feiner Kapillaren. Sobald der Inhalt hochgetreten ist, zieht man die Kapillaren heraus, wischt sie mit sterilem Läppchen ab und fängt die unten stehende Kulturflüssigkeit auf.

5) Makroskopische Untersuchung des Tarozzi-Röhrchens.

Das Tarozzi-Röhrchen wird, wenn es getrübt ist, täglich untersucht. Die Trübung beginnt entweder von den unteren Partien, oder es ist gleichmäßige Trübung vorhanden. Ist schon nach 24 Stunden eine gleichmäßige Trübung der ganzen Bouillon ohne Gasbildung entstanden, so rührt sie meist nicht von streng anaëroben Keimen her, sondern von Streptokokken und Staphylokokken, Pyocyaneus-Bazillen etc., welche in Tarozzi-Bouillon sich auch stark vermehren, wenn keine Gasbazillen konkurrieren. Beginnt die Trübung langsam von unten her mit keiner oder wenig Gasbildung, so sind apathogene, anaërobe Bazillen, Streptococcus putridus oder Tetanusbazillen zu vermuten. Gleichmäßige schnell auftretende, allgemeine Trübung mit stürmischer Gas-

bildung (in wenigen Stunden) legt den Verdacht auf das Vorhandensein von Gasbazillen (Bac. emphys. Fr. oder malignen Oedembazillen) nahe. Gleichmäßige Trübung mit mäßiger Gasbildung (kleine Blasen) ist Colibazillen eigen. Um Reinkulturen bei eiternden Wunden handelt es sich fast nie; es sind fast immer Mischkulturen von allen möglichen Keimen entstanden, in denen die eine oder andere Sorte überwiegt. Erst durch das Tierexperiment etc. erfolgt der Versuch, eine Reinkultur von den in Frage kommenden Pathogenen zu erlangen.

Warum wird bei unserer Methode dann der Umweg über die Tarozzi-Mischkultur gewählt und nicht gleich das Tierexperiment mit Geschoßteilchen, Gewebsfetzen etc. ausgeführt und dmit die Reinkultur zu erlangen gesucht? Aus dem einfachen Grunde, weil es sich gezeigt hat, daß das direkte Tierexperiment bei Vorhandensein der hier in Frage kommenden Keime absolut negativ verlaufen kann, während die spätere Einimpfung der Tarozzi-Bouillonmischkultur von höchster Wirksamkeit sich zeigte, und weil sich auch ohne Tierexperiment eine einwandfreie Diagnose stellen ließ bei Vorhandensein von Gasbazillen, wenn man alle morphologischen Verhältnisse berücksichtigt.

6) Mikroskopische Untersuchung der Tarozzi-Bouillon.

Man bedient sich bei der Untersuchung der Tarozzi-Bouillon zunächst des Dunkelfeldmikroskops. Mit einem Schlage erhält man oft hierdurch über die vorhandenen Arten eine orientierende Uebersicht. Gut zu unterscheiden sind Streptokokken und Bazillen, weniger gut Staphylokokken; aber man lernt es durch Uebung. Wegen der scheinbaren Unbeweglichkeit der Bazillen im Dunkelfeld kann man keine sicheren Schlüsse auf die vorhandene Art ziehen, wie ich an anderer Stelle ausführlich ausführte (9). Sporenbildung lernt man durch Uebung erkennen, Geißeln sieht man mitunter, Geißelzöpfe, wenn in größerer Menge vorhanden, sehr deutlich. Man kann nach der Dunkelfelduntersuchung nur vermuten, um welche Keime es sich handelt. Findet man kurze, plumpe, unbewegliche, d. h. geißellose Stäbe fast allein, alles übrige verdrängt habend und in Zacherl-Bouillon (11) grün wachsend, so kann man mit ziemlicher Sicherheit auf Bac. emphys. Fraenkel schließen, besonders wenn die Gram-Färbung (s. unten) ein positives Resultat ergibt. Gasbazillen und maligne Oedembazillen erscheinen im Dunkelfeld weiß. Die Coli-Gruppe zeigt sich bräunlich, manchmal beweglich, oft auch starr, bis auf einzelne Exemplare. Ebenso verhält sich in bezug auf Beweglichkeit die maligne Oedemgruppe, von der man Coli, ohne Geißelzöpfe, die nie bei Coli vorkommen, höchstens durch die weiße Farbe unterscheiden kann. Es gibt aber Vertreter der malignen Oedemgruppe, die ganz besonders beweglich sind. Das gibt mitunter, wenn man darauf achtet, den richtigen Aufschluß, mitunter nicht; es kann sich auch um nichtpathogene, anaërobe Kommensalen handeln. Findet man nach einigen Tagen Sporenbildung nach dem Tetanustyp, so liegt die Vermutung nahe, daß die Tetanusgruppe vertreten ist; aber es muß betont werden, daß es absolut unmöglich ist, sichere Schlüsse aus der Dunkelfeldbeobachtung allein auf die Art zu machen. Das Dunkelfeld gibt nur orientierende Hinweise, oft allerdings sehr wertvolle.

7) Gram-Färbung.

Das Dunkelfeldpräparat wird gleich zur Gram-Färbung benutzt. Man schiebt das Deckglas seitlich ab und färbt strictissime nach Gram. Was

heißt das? Man färbt 3 Minuten in möglichst brauchbarer, also frisch bereiteter Gentianaviolettanilin-Wasserlösung, Jod 1 Minute, Alkohol bis zum Verschwinden der makroskopischen Färbung. Man läßt die Nachfärbung vorläufig weg, weil diese das Ablesen oft erheblich stört, und untersucht unter Wasser. Man muß sich bei gramnegativen Präparaten die Stelle, wo die Bazillen liegen, mit ganz schwacher Vergrößerung und enger Blende erst suchen.

Streng gramnegative Bakterien, wie z. B. Coli, Meningokokken, bedürfen dieser Vorsicht nicht, aber bei den Anaëroben empfehle ich das vorläufige Weglassen der Nachfärbung dringend. Man wird sie, nachdem man abgelesen hat, noch anwenden können und eventuell sein Urteil über das vorläufige Resultat ergänzen oder befestigen. Urteilslos darf man an keine Gram-Färbung herangehen. Sie ist, trotz aller daraufhin gerichteten, eingehenden Arbeiten, vorläufig noch eine rein empirische Methode, ungeklärt in ihrem Wesen, also keine klare, chemische Reaktion. Sie hängt, tadellose Technik vorausgesetzt, ab 1) von der Dicke der aufgetragenen Schicht, 2) von der Stärke der Gegenfarbwirkung und 3) von dem Vegetationszustand und dem Alter der Bakterien. Bazillen vor der Sporenbildung und phagozytierte Bakterien, wenn auch sonst gramfest, verlieren oder vermindern diese Eigenschaft häufig. Auch frische grampositive Kulturen zeigen aus diesem und unbekanntem Grunde gar nicht selten in einer Kette von Bazillen einige Glieder gramfest, andere nicht. Im Tierkörper sind die Verhältnisse nicht gleichmäßiger als in den Kulturen.

8) Sporenfärbung.

Welche Methode man bevorzugen will, ist Geschmacksache; wichtig ist nur, beim Arbeiten mit Tarozzi-Bouillon mit Sicherheit zu erkennen, wann die ersten Sporen vorhanden sind, weil man sich beim Erhitzungsverfahren danach richtet. Wenn, wie manche Oedembazillenstämme es tun, nur wenig Sporen im Anfang gebildet wurden, so gelingt es selten bei der gewöhnlichen Herausnahme des Materials am Tage der Sporenbildung, die Sporen nachzuweisen. Wenn man dagegen gut bewachsene Tarozzi-Bouillon zentrifugiert, den Bodensatz einmal auswäscht und Material hiervon benutzt, so wird man viel frühere Termine in den Protokollen für die Sporenbildung anzugeben haben, als bei der gewöhnlichen Entnahme. Ich bevorzuge bei der Sporenfärbung die Möllersche Methode (6). Die kurze Zeit, seitdem ich sie kenne, wende ich auch die von Lagerberg (7) an. Wenn man durch Vorversuch feststellt, wieviel Ammoniak tropfenweise zur Kupferlösung zugesetzt werden muß, bis der Niederschlag völlig gelöst ist, gestaltet sie sich recht einfach und gibt ausgezeichnete Resultate.

9) Tierversuch.

Die Tierversuche werden streng nach den Erfahrungen Fraenkels (5) und Hiblers (3) ausgeführt. Für Gasbrand und Oedembazillen werden Meerschweinchen verwendet, für die Tetanusversuche weiße Mäuse und Kaninchen. Dabei ist zu beachten, daß die Gasbrandkulturen in flüssigem Nährboden bald absterben und die Tetanusbazillen erst nach der Sporenbildung pathogen sind. Die Reinkultur gelingt bei der Gasbrandbazillengruppe, malignen Oedembazillen, anaëroben Streptokokken am besten aus Herzblut; bei Tetanus muß man das bekannte Erhitzungs- und elektive Züchtungsverfahren anwenden. Glaubt man, Reinkulturen von Tetanusbazillen erlangt zu haben, so ist die wirkliche Entscheidung so

lange unmöglich, bis man sich von der spezifischen Wirkung der fraglichen Kultur im Tierkörper überzeugt hat. Die Resultate der Impfung sind aber sehr wechselnd. Man kann viele Mäuse impfen mit einer echten Tetanuskultur, ohne Tetanus zu erhalten. Nach Scheitern der Tierexperimente kann man solche verdächtigen Stämme niemals als Tetanusbazillen bezeichnen. Man hüte sich, weiße Mäuse mit größeren Mengen Tetanus-Tarozzi-Kulturen zu impfen und aus den sehr bald auftretenden Krämpfen auf Tetanus zu schließen. Tetanus liegt nur vor, wenn nach der Inkubationszeit die typischen Erscheinungen des Tetanus bei der Maus entstehen. Die Tarozzi-Bouillon ist für weiße Mäuse sehr giftig, auch bei vielen anderen Anaëroben. Will man einwandfreie Resultate erhalten, so verwende man zum Impfen nur in Agar gewachsene, versporte Reinkulturen des Tetanus, muß man aber unreine Tarozzi-Bouillon verwenden, so nur minimalste Spuren derselben. Wenn ein Tier dann an Tetanus verendet ist, so gelingt die Reinkultur manchmal, wenn man ein Stückchen Leber der verendeten Tiere in Tarozzi-Bouillon überträgt und nach dem häufig erfolgenden Wachstum Schüttelkulturen und Agarstichkulturen anlegt (8 B).

Der Tierversuch kann bei Mischkulturen von verschiedenen pathogenen Anaërobenarten zu falschen Resultaten führen, nämlich nur einen pathogenen Keim aufdecken, während 2 oder mehr vorhanden sind. In diesen Fällen muß eine Trennung der Keime in den Reserve-Tarozzi-Röhrchen oder dem Kugelröhrchen versucht werden. Sie ist nicht leicht und gelingt nur unter Berücksichtigung aller biologischen Verhältnisse der vermuteten Arten. Eine orientierende Uebersicht, was vorliegen kann, hat man ja durchs Dunkelfeld und bei schwer verunreinigten Geschossen auch durch die mikroskopische Untersuchung der Sekrete im Anfang erhalten.

Anaërobe Streptokokken sind leicht von den sporenbildenden Bazillen durch Erhitzen zu trennen. Die Gasbazillen kann man von den Tetanusbazillen durch frühzeitiges, mehrmaliges Abimpfen auf Tarozzi-Bouillon trennen, weil die Gasbazillen Fraenkels alles schnell überwuchern und vernichten (Hibler). Die maligne Oedembazillengruppe bildet schneller Sporen, als die Gasbrandbazillen. Wenn man die Mischkultur (Gasbrand + malignes Oedem) am 1. Tage $^1/_2$ Stunde auf 70 g erhitzt und dann den Tierversuch macht, kann das Versuchstier an malignem Oedem eingehen. Die Mischkultur ohne Erhitzung kann vorher im Tierexperiment Gasbrand allein vorgetäuscht haben. Mir selbst ist die Trennung nicht gelungen; E. Fraenkel hat aber bei Fall 30 die Trennung erreicht.

Die Tetanusbazillen endlich lassen sich von ihren Mitkonkurrenten nach der Sporenbildung, wie bekannt, durch $^1/_4$—$^1/_2$-stündiges Erhitzen auf Siedetemperatur isolieren, wenn nicht resistentere Sporen anderer, besonders aërober Bazillen, vorhanden sind, was auch vorkommt.

10) Platten.

Zur Prüfung der anaëroben Keime aus den Tierorganen wurde die Plattenmethode bevorzugt, während die von Hibler geübte Trennung aus Röhrchen mit hohen Nährbodenschichten durch Aufsaugung mit Kapillaren, als weniger zuverlässig, seltener zur Anwendung kam. Die Kontrolle ist hierbei unsicher, während sie bei den Platten jederzeit möglich ist. Die Platte bietet, wenn in streng anaëroben Verhältnissen gehalten, große Vorteile gegenüber dem Schüttelverfahren, sowohl in

bezug auf Einfachheit und Bequemlichkeit, als durch Sicherheit. Wenn man sich freilich damit begnügt, die bestrichenen Platten in Wasserstoffatmosphäre zu bringen, so wird man, da auf der Oberfläche Sauerstoff außerordentlich festgehalten wird, mit den strengen Anaërobiern wenig Glück haben. Um so befriedigender ist das Resultat, wenn man nach Kräften die Luft durch Auspumpen entfernt und außerdem alle Kniffe anwendet, um sich vor Eindringen ungebetener Gäste zu sichern. Man erhält, wenn ein Wachstum der Oberflächenkolonien eingetreten ist, auch die Möglichkeit, absolut so sicher Reinkulturen zu gewinnen, als hätte man aërobe Platten vor sich. Freilich muß man nicht gleich auf Röhrchen zum Weiterzüchten abimpfen; man kann es ja tun, wird aber häufig erkennen müssen, daß die scheinbar reine Plattenkolonie nicht rein ist, und man bei der Fortzüchtung einen Eindringling aërober Natur mitschleppt, der dann nicht mehr zu entfernen ist. Dies kann man aber vermeiden, wenn man die Platte, bevor man sie abimpft, aërob auf 24 Stunden in den Brutschrank setzt oder, noch besser, sie im aëroben Apparat mit beschränktem Sauerstoffzutritt hält, was man durch kurzes Einströmen von Luft erreicht. Tut man das letztere, so werden die sporenlosen Anaëroben nicht so geschädigt wie im direkten O. Man impft dann, um Reinkulturen zu gewinnen, nur an solchen Stellen ab, wo keine aëroben Kolonien sichtbar geworden sind.

Drei Momente sind zum Gelingen der Plattenkulturen unbedingt zu beachten:

1) Man verwende sehr viel Material zum Impfen.

2) Man lasse die Platten aufrechtstehend zum Trocknen 2 Tage lang im Zimmer, bevor man aufimpft.

3) Man warte mindestens 3×24 Stunden, bevor man die Platten zum Untersuchen aus dem Anaërobenapparat entfernt.

Verwendung wenigen Materials führt bei Anaëroben fast nie zum Ziel. Von den zahlreichen Bazillen, die im Tarozzi-Röhrchen bei Gasbrand oder malignem Oedem vorhanden sind, gehen bei der Plattenkultur von einer Oese nur wenige Kolonien nach 3—5 Tagen auf. Oeffnet man den Anaërobenapparat früher, so hat man meist scheinbar sterile Platten vor sich. Das Richtige ist, man nimmt 5 Platinösen Tarozzi-Bouilllon und mehr auf die Platte und mindestens 3 Tropfen Herzblut, resp. Oedemflüssigkeit. Am besten eignen sich zur Differenzierung der Fraenkelschen Gasbazillen Zeißlersche 2-proz. Zucker-Blutagarplatten (10), aber auch auf Loeffler-Platten und Ascitesagarplatten erhält man gute Resultate. Sehr empfehlenswert sind auch hohe Mischagarplatten ohne Zuckerzusatz, besonders für Züchtung der malignen Oedembazillengruppe, die auf Zeißler-Platten schlecht wachsen. Die anaëroben Mitkonkurrenten lassen sich auf der Platte dadurch beseitigen, daß man nur Kolonien zu den Reinkulturen verwendet, die in der Form unverdächtig sind und sich bei der Prüfung mit dem Mikroskop etc. als rein erweisen. Deshalb müssen die Kulturen unter dem Präpariermikroskop abgestochen werden. Das ist ganz unbedingt nötig. Ich weiß, daß diese, auch bei allen aëroben Platten notwendige, Maßregel von vielen Bakteriologen nicht in Anwendung gebracht wird. Aber wer die Vorteile des mikroskopischen Abimpfens kennt, wer weiß, wie minimalste Nebenkolonien im Mikroskop an den abzuimpfenden Hauptkolonien sichtbar werden, die auch der kurzsichtigste Bakteriologe nicht in der Nähe wahrnehmen kann und der Normalsichtige erst recht nicht, der wird gar nicht daran denken, diesen Weg der Abimpfung wieder zu verlassen,

wenn er ihn einmal betreten hat. Bei den Aëroben mag man mit unbewaffnetem Auge auskommen, aus Bequemlichkeit, und weil die aërobe Weiterzüchtung leicht eine Verunreinigung aufdeckt. Aber bei der anaëroben Züchtung ist das Präpariermikroskop zum Abimpfen Bedingung. Die verschiedenen Anaëroben unterscheiden sich auf den Platten mit Lupenmikroskop eben leichter, als mit dem bloßen Auge.

Die Platten werden mit Deckel aufrecht in den Anaërobenapparat gestellt, sonst wird die Nährschicht beim Auspumpen der Luft abgehoben und fällt teilweise oder ganz in den Deckel. Beim vorsichtigen Oeffnen der Schalen hält man sterile Ersatzdeckel bereit, um Abtropfen von Kondenswasser zu vermeiden.

Zusammenfassung.

Die hier eingehend geschilderten Methoden erscheinen vielleicht auf den ersten Blick kompliziert. Im Grunde genommen sind sie es aber nicht. Dadurch, daß bei einer genauen Beschreibung einer Methode alle Punkte berücksichtigt werden müssen, die zu Mißerfolgen geführt haben und führen können, muß manches erwähnt werden, was bei vielen Züchtungen gar nicht in Frage kommt. So gelingt die Züchtung ungemein leicht und sicher bei Vorhandensein von Gasbrandbazillen und malignen Oedembazillen. Schwierig ist sie nur bei Mischinfektionen verschiedener Anaëroben und bei Tetanusbazillen.

Aus der folgenden Uebersicht wird man erkennen, was die Methoden geleistet haben. Wenn man berücksichtigt, daß Tiere nur in sehr geringer Zahl zur Verfügung standen und mit Nährboden gespart werden mußte, wird man zugeben, daß die Benutzung streng anaërober Verhältnisse in Verbindung mit den Tarozzi-Röhrchen eine zweckmäßige Kombination ist, die zu brauchbaren Resultaten geführt hat.

Unter 62 Geschossen waren:
16 aërob und anaërob steril,
8 aërob steril und anaërob keimhaltig,
20 aërob keimhaltig und anaërob steril.
Die übrigen 18 waren sowohl aërob als auch anaërob keimhaltig.
Strenge Anaërobier wurden gefunden:

2mal	Tetanusbazillen	3,2 Proz.
11 „	Fraenkelsche Gasbazillen	17,7 „
3 „	maligne Oedembazillen	4,8 „
2 „	anaërobe Streptokokken	3,2 „
12 „	Hautnekrose machende Bazillen oder apathogene und saprophytische Mikroorganismen	19,3 „

Außerdem wurden untersucht:
11 Eiterarten ohne Geschoß.
Strenge Anaërobier:
5mal Gasbrandbazillen,
2 „ maligne Oedembazillen (1mal Züchtung nicht gelungen),
1 „ tetanusähnliche Bazillen, 1mal Tetanusbazillen.

In 6 dieser geschoßlosen Fälle konnte der klinisch ausgesprochene Verdacht auf die Erreger bestätigt werden; 1mal lag eine Mischinfektion mit Tetanusbazillen bei malignem Oedem vor, 3mal fanden sich die Gasbrandbazillen ohne klinischen Verdacht, 1mal mit malignen Oedembazillen kombiniert.

Als Hauptresultat der Untersuchungen ergibt sich, daß Schrapnellkugeln und Granatsplitter sehr häufig Fraenkelsche Gasbrandbazillen beherbergen, daß maligne Oedembazillen weniger häufig gefunden wurden

und Tetanusbazillen relativ selten nachweisbar waren. Fraenkelsche Gasbrand- und maligne Oedembazillen waren häufig vorhanden. ohne daß ein klinischer Verdacht vorlag, während Tetanusbazillen nur bei ausgesprochenem Tetanus gefunden wurden.

Literatur.

Spezielle Angaben über bakteriologische Untersuchung von Geschossen habe ich in der Literatur nicht finden können. Die zahlreichen Arbeiten der Kriegsliteratur, die sich mit Keimgehalt von Projektilen beschäftigen, enthalten keine detaillierten Angaben über den methodischen Weg des eingeschlagenen Verfahrens, sondern einfach die Resultate der Untersuchungen (Wehring, zit. bei Marwedel, Deutsch. med. Wochenschr. No. 25. 26. 27; Loeser, ibid. 1917. No. 20. S. 619; Melchior, Berl. klin. Wochenschr. 1915. No. 5; Reinhardt, Münch. med. Wochenschr. 1916. No. 36 u. a.).

1) Roedelius, Zur Bakteriologie des Steckschusses etc. III. Heft des 109. Bandes der Bruns' Beiträge.
2) Messerschmidt, Das Desinfektionsvermögen der Metalle und seine Ursachen mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung des Kupfers. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 82. 1916. S. 289.)
3) v. Hibler, Untersuchungen über die pathogenen Anaëroben. 1908.
4) Fraenkel, Eugen, Anaërobe Wundinfektionen. (Ergebn. d. Hyg., Bakt. etc. v. Weichardt. 1917.)
5) Kamen, Zur Aetiologie der Gasphlegmone. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. S. 554, 686.)
6) Möller, Ueber eine neue Methode der Sporenfärbung. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 10. S. 273.)
7) Lagerberg, Eine neue Methode der Sporenfärbung nebst Bemerkungen über säurefeste Granula in sporenhaltigen Bakterien. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. S. 191.)
8) Tarozzi, Sulla possibilità di coltivare facilmente in cultura pura i germi anaërobici. (Refer. i. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Refer. Bd. 39. S. 407 u. 408.) — A. Ueber ein leicht in anaërober Weise ausführbares Kulturmittel von einigen bis jetzt für streng Anaërobier gehaltenen Keimen. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 38. S. 619.) — B. Ueber das Latentleben der Tetanussporen im tierischen Organismus. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 40. S. 305.)
9) Plaut, Agglutinationstechnik und Wert der Dunkelfeldbeleuchtung beim Studium der Anaërobier. (Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 10.)
10) Zeissler, Die Züchtung des Bacillus phlegmones emphysematosae Eugen Fraenkel. (Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 28. S. 878.)
11) Zacherl, Zur Differentialdiagnose des Gasbranderregers. (Wien. klin. Wochenschr. 1917. No. 17.)

No.	Datum der Einlieferung des Geschosses	Name des Patienten	Beschaffenheit des Geschosses	Keime		Bemerkungen
				aërob	anaërob	
1	13. Jan.	B.	Splitter	steril	Tetanusbazillen	Geschoß lag 5 Mon. eingekaps. im Körper. Klinisch Tetanus kurz nach der Verwundg. Leichte tetan. Zuckungen nach d. Entfernung d. Projektils. Glatte Heilung.
2	26. Febr.	N.	Gewehrkugel	steril	—	—
3	28. „	G. W.	Splitter	Staphylokokken	nicht pathogene Bazillen	—
4	3. März	H.	Schrapnell	Staphylokokken	anaërobe Streptokokken	—
5	8. „	J.	„	steril	—	—
6	16. „	Sch.	„	„	—	—
7	2. April	M.	Splitter	Streptococcus mucosus	nicht pathogene gasbildende Stäbchen	—
8	21. „	H.	Schrapnellkugel	steril	—	—
9	26. „	N.	Schrapnellkugel	Streptokokken	—	frische Verletzung 12. April 17
10	28. „	G.	Kugel	steril	—	—
11	1. Mai	D.	Geschoß	Streptokokken, coliähnl. Bazillen, Pyocyaneus	Fraenkelsche Gasbazillen	kein klin. Verdacht auf G.-B.
12	2. „	M.	Schrapnell	Staphylokokken u. Streptokokken	—	—
13	2. „	M.	Granatsplitter	Proteus, Staphylokokken. Coli-Bazillen	—	offene Wunde; glatte Heilung
14	2. „	G.	„	Staphylokokken, coliähnl. Keime	—	—
15	2. „	St.	Splitter	—	Bazillen nicht pathogen	—
16	4. „	H.	Gewehrkugel	steril	—	—
17	2. „	N.	Schrapnellkugel	schleimbildende gramnegative Diplokokken	1) Gasbrandbazillen, 2) am Ende ovale sporenbildende Bazill.	—
18	8. „	D.	Splitter	Bac. Friedländer	—	soll Gasphlegm. gehabt haben. Am 8. April verletzt. Glatte Heilung
19	8. „	E.	„	Streptokokken, Staphylokokken, Coli, Pyocyaneus	—	Offene Wunde. Am 22. Okt. 16 verw.
20	10. „	L.	Splitter l. Oberschenkel	Staphylokokken	maligne Oedembazillen	3. Mai verwundet. Glatte Heilung. Anfang Juni
21	12. „	Sch.	Infanteriegeschoß	steril	steril	verwundet am 5. Mai 17; glatte Heilung
22	12. „	R.	Granatsplitt.	Staphylokokken	—	—
23	14. „	H. T.	Kugel	steril	—	—
24	14. „	K.	Granatsplitter	gramnegative Staphylokokken	anaërob wachsende Streptokokken	—
25	16. „	H.	„	Streptokokken	Fraenkelscher Gasbacillus, gramnegative Stäbchen nicht pathogen	kein klinischer Verdacht auf G.-B.

No.	Datum der Einlieferung des Geschosses	Name des Patienten	Beschaffenheit des Geschosses	Keime		Bemerkungen
				aërob	anaërob	
26	M 1	K.	Granatsplitter	steril	Fraenkelscher Gasbacillus	kein klinischer Verdacht auf G.-B.
27	23. „	M.	Schrapnell	Staphylokokken	nicht pathogene Bazillen	—
28	29. „	Sp.	kleiner Granatsplitter	—	Bazillen ohne Gasbildung, und Geruch, apathogen	6. Febr. Exitus an Decubitus
29	1. Juni	F.	Granatsplitt.	Staphylokokken	—	—
30	6. „	P.	„	bewegliche Bazillen gramnegativ	Gasbrandbazillen. Maligne Oedembazillen	Aseptisch eingeheilter Steckschuß im Fußgelenk. Kein klinischer Verdacht auf die gef. pathogenen Keime
31	5. „	K.	Schrapnell	—	Stäbchen nicht pathogen	Aseptisch eingeheilt. Glatter Verlauf
32	8. „	W.	2 Schrapnellk.	Staphylokokken	—	—
33	16. Juli	S.	1 großer Granatsplitter	weiße Staphylokokken. Nicht hämolyt. Streptokokken	—	Aseptisch eingeheilter Steckschuß. Glatte Heilung
34	17. „	B.	2 Granatsplitter, 1 kleiner und 1 großer	großes Geschoß. Staphylokokken und Streptokokken, kleines Geschoß steril	—	—
35	20. „	W.	Granatsplitt.	steril	—	—
36	21. „	J.	groß. Splitter	Staphylokokken	—	—
37	21. „	K.	„	Streptokokken	--	Reaktionslos eingeheilter Steckschuß. Am 20. Mai 17 verwundet
38	22. „	H.	Fliegerbombensplitter	steril	—	reaktionslos eingeheilt
39	26. „	R.	Schrapnell	steril	—	—
40	30. „	B.	„	steril	gasbildende Bazillen, Hautgangrän bei Meerschweinchen erzeugend	—
41	30. „	Sch.	Schrapnell	Pyocyaneus, Streptokokken, Staphylokokken	—	p. p. geheilt. Am 7. Juli verwundet
42	7. Aug.	C.	Handgranatenblech	Staphylokokken und Streptokokken	nicht gasbildende Stäbchen	—
43	15. „	K.	Kugel	Staphylokokken	bewegliche Stäbchen. Kein Tierversuch	—
44	15. „	S.	Schrapnell	Pyocyaneus, Streptokokken, Staphylokokken	—	—
45	16. „	M.	groß. Splitter	Pyocyaneus, Streptokokken, Staphylokokken	—	Gehirnschuß. Gestorben am 29. Okt. 17 an Hirnabszeß
46	18. „	M.	Schrapnell	1) Coli-Bazillen, 2) Staphylokokken, 3) Steptokokken	Fraenkelsche Gasbazill. Oedemflüssigkeit enthielt auch bewegl. Stäbchen, deren Züchtung mißlingt (malig. Oedembaz.?)	Frische Verletzung an der Tibia, starke Eiterbildg. Phlegmone. Glatte Heilung. Kein Verdacht auf G.-B.

No.	Datum der Einlieferung des Geschosses	Name des Patienten	Beschaffenheit des Geschosses	Keime		Bemerkungen
				aërob	anaërob	
47	23. Aug.	T.	Splitter	—	—	—
48	1. Sept.	A.	Schrapnell	—	Fraenkelscher Gasbrandbacillus	Verwundet 29. Juli 17. Aseptisch eingeheiltes Geschoß. Wunde in 14 Tagen glatt geheilt. Kein klinischer Verdacht auf G.-B.
49	1. „	Z.	„	Streptokokken	—	Steckschuß rechten Oberschenkel am 23. Aug. 17. Glatt geheilt
50	4. „	W.	Maschinengewehrkugel	Streptokokken und Staphylokokken	Fraenkelscher Gasbacillus	Kein Verdacht auf Gasbrand
51	7. „	P.	„	Streptokokken	—	—
52	12. „	H.	„	steril. Nach Verbandwechsel: Staphylokokken und Streptokokken	—	In einem kleinen Abszeß liegt der Splitter in der Wadenmuskulatur
53	13. „	K.	großer Granatsplitter	weiße Staphylokokken	1) Fraenkelscher Gasbacillus: 2) gasbildende, meerschweinchenpathogene Bazillen	Verwundet 15. Aug. 17 l. Oberschenkel. Kaum sezernierende Wunde am l. Oberschenkel. Glatt verheilt. Kein klin. Verdacht auf G.-B.
54	17. „	B.	Infanteriegeschoß	Streptokokken	sporenbildende, reichlich Gas produzierende Bazillen. Meerschweinchenpathogen	—
55	17. „	E.	Schrapnell	steril	nicht pathogene Bazillen	—
56	2. Okt. 17	S.	Granatsplitter	Streptokokken, Fluorescens-Gruppe	—	Verwundung glatter Verlauf. Mittelfingerverletzung
57	4. „ 17	W.	„	Streptokokken und Staphylokokken	Fraenkelsche Gasbazillen	Verwundet 11. Aug. Kein klinischer Verdacht auf Gasbrand
58	4. „ 17	E.	groß. Granatsplitter 2 : 3	Streptokokken	dgl.	Verwundet 14. Sept. 17. Infiz. Steckschuß. Kein klinischer Verdacht auf Gasbrand
59	5. „ 17	P.	sehr kl. Granatsplitter	—	—	—
60	9. „ 17	S.	Infanteriegesch. Kupfer	—	—	Verwundet 9. Mai 17. Glatte Heilung
61	11. „ 17	G.	Schrapnellkugel	—	—	eingeheilter Steckschuß
62	12. Nov.	B.	Granatsplitter	Streptokokken, Pyocyaneus	Gasbrand- und Tetanusbazillen	Steckschuß im Oberschenkel. Tetanus

Untersuchte Eiterarten ohne Geschoß.

No.	Datum	Name	Aërob	Anaërob	Bemerkungen
1	21. Mai 17	V.	Streptokokken, gramneg. Stäbchen	Fraenkelsche Gasbazillen	Oberarmfraktur durch Granatsplitter
2	31. „ 17	Sch.	Coli-Bazillen	—	Eiter aus geschlossener Schußwunde
3	27. Juli 17	W.	Staphylokokken und Coli-Bazillen	Fraenkelsche Gasbrandbazillen	Glutäalschuß
4	15. Aug. 17	S.	Streptokokken, Coli, Pyocyaneus	tetanusähnliche Keime, maligne Oedembazillen	Gasphlegmone nach Schußverletzung
5	25. „ 17	F.	Streptokokken und Staphylokokken	—	Gehirnabszeß nach Schuß †
6	30. „ 17	S.	dgl.	maligne Oedembazillen u. Fraenkelsche Gasbazillen	malignes Oedem nach Schußverletzung
7	17. Sept. 17	H.	Coli, Diplokokken	—	Gehirnabszeß nach Schuß
8	24. „ 17	B.	Pyocyaneus-Bazillen, Streptokokken	Tetanusbazillen (im später extrahierten Geschoß, s. No. 62, auch Fraenkelsche Gasbazillen)	Tetanus (Pleuraempyem) Geheilt!
9	29. „ 17	W.	steril	Mikroskopisch bewegliche Stäbchen. Züchtung nicht gelungen	Oedem nach Schuß. Oedemflüssigkeit in Bouillon. Verdacht auf malignes Oedem
10	19. Okt. 17	B.	Staphylokokken	Fraenkelsche Gasbazillen	Oberschenkelschuß. Geschoß nicht entfernt
11	18. „ 17	B.	Streptokokken und Staphylokokken	Fraenkelsche Gasbazillen; der im November entfernte Splitter enthielt auch Fraenkelsche Gasbazillen	Schrapnell im Oberschenkel, nicht entfernt

(G. C.)

Ueber die Beriberi-Krankheit und ihre Ursachen auf norwegischen Schiffen.

Von Dr. **Axel Holst**, o. ö. Prof. der Hygiene der Universität zu Kristiania.

Bis Mitte der 90er Jahre trat die Beriberi-Krankheit sehr selten auf norwegischen Schiffen auf. Darauf wurde sie aber plötzlich häufig, und ihre Häufigkeit war während einer Reihe von Jahren so groß, daß viele unserer Seeleute das Gefühl hatten, die Krankheit folge unseren Schiffen wie ein Gespenst. Schließlich ist sie dann in den späteren Jahren allmählich viel seltener geworden, wenn auch jetzt hin und wieder noch Fälle vorkommen.

Nachdem in der norwegischen Fachliteratur wiederholt kasuistische Mitteilungen über die Krankheit erschienen waren, wurde ihr Auftreten 1899 und 1901 von Dr. Stian Erichsen eingehend erörtert. Seine Darlegungen bezogen sich auf eine Fülle von persönlichen Beobachtungen und wurden 1902 durch die umfassenden Erhebungen des nor-

wegischen „Beriberi-Komitees“ bestätigt und erweitert. Später habe ich selbst, zum Teil als Konsulent des norwegischen Medizinalamtes, viel mit der Krankheit zu tun gehabt.

Die Krankheit befällt oft fast die ganze oder den größeren Teil der Schiffsmannschaft und tritt, in Uebereinstimmung mit den bekannten Beobachtungen Nochts 1900 und 1903, meistens auf Segelschiffen auf langen Reisen auf. Gewöhnlich befällt sie Schiffe auf Reisen zwischen Tropenhäfen oder von den letzteren nach Europa oder Nordamerika; doch kommen auch Fälle auf Reisen in entgegengesetzter Richtung vor. So kamen vor Jahren mehrere Fälle auf einem Schiffe vor, welches von Archangelsk nach Melbourne segelte. Die Krankheit trat aber auch wiederholt, und zwar zum Teil in erheblicher Verbreitung, unter norwegischen Walfängern nicht nur in den Tropen (Westküste Mexikos und Südafrikas), sondern vor allem im südlichen Eismeer, besonders in Süd-Georgia, auf; sogar unter den Ueberwinterungsexpeditionen in letzteren Gegenden kamen Fälle vor.

Ebenfalls in Uebereinstimmung mit den Ausführungen Nochts verläuft die Krankheit fast immer mit einer mehr oder weniger verbreiteten Wassersucht der Haut, besonders der unteren Extremitäten, bisweilen auch der serösen Häute. Wie sofort zu besprechen, kommen jedoch Ausnahmen vor. Im Gegensatz zu den Beobachtungen Nochts in Hamburg sind dagegen bei der norwegischen Krankheit skorbutische Symptome sehr selten, wenn auch hin und wieder z. B. Lockerungen der Zähne vorkommen. Umgekehrt ist dagegen eine umschriebene Gefühllosigkeit der Haut der Waden, zum Teil auch der Füße, wie auch ein Fehlen der Patellarreflexe nahezu konstant bei den Patienten nachzuweisen, welche in Norwegen zur ärztlichen Behandlung kommen. Hierzu gesellen sich öfters ausgesprochene Peronealparesen. Auch schwere Paralysen kommen vor, sind aber selten. Ob die Schwäche, welche viele Patienten dazu zwingt, während der ganzen oder einer längeren Zeit der betreffenden Reise das Bett zu hüten, auf einer Erkrankung der Nerven oder einer Muskelschwäche beruht, entzieht sich der Entscheidung.

Fieber ist bisweilen im Anfange der Krankheit vorhanden, meistens aber nicht. Auch liegen einige Fälle vor, wo Durchfälle dem Ausbruch der Krankheit vorausgingen. Schließlich sei erwähnt, daß sich fast immer mehr oder weniger belästigende Zeichen einer Herzschwäche einstellen. Dieselbe ist die gewöhnliche Ursache der akut oder subakut eintretenden und keineswegs seltenen Todesfälle, welche neben einer oft langwierigen Rekonvaleszenz und nicht ganz seltenen Rezidiven die Krankheit unter den norwegischen Seeleuten so berüchtigt gemacht haben.

Diese Symptome sind mit denjenigen der „hydropischen“ Form der tropisch-japanischen Beriberi identisch. In seltenen Fällen wurde jedoch sogar der größere Teil einer Schiffsmannschaft von einer ohne oder fast ohne Wassersucht verlaufenden und von der atrophischen Form der tropisch-japanischen Beriberi nicht zu unterscheidenden Krankheit befallen.

Was die Ursachen der Krankheit betrifft, so veranlaßte die Infektionshypothese, welche Scheube, Grimm, Manson u. a. bezüglich der tropisch-japanischen Krankheit aufstellten, während einiger Zeit verschiedene norwegische Aerzte, unter anderen mich selbst, zur Annahme,

daß dieselbe wohl auch für die norwegische Krankheit von Belang sei. Wir kommen hierauf später zurück. Diese Annahme mußte aber im großen ganzen verlassen werden. Erstens stellte sich nämlich heraus, daß die Krankheit viel seltener auf englischen Schiffen auf denselben Fahrwässern auftrat. Z. B. stellte das erwähnte norwegische Komitee fest, daß 1900 190 englische und 97 norwegische Segelschiffe von Häfen südlich von 33° N. in Falmouth ankamen; von den ersteren war nur 1 (0,5 Proz.), von den letzteren aber waren 9 (9 Proz.) von der Krankheit befallen. Dieser Unterschied läßt sich weder durch verschiedene Reinlichkeit, noch durch andere Verhältnisse, welche für eine Infektion von Belang sind, erklären. Zweitens erklärt aber eine Infektionshypothese auch nicht die Vorliebe, welche die Krankheit eben für Segelschiffe auf langen Reisen entfaltet, während Dampfer fast, wenn auch nicht ganz, immun sind.

Letztere Vorliebe veranlaßte Erichsen (l. c.) zur Annahme, daß die Ursache in einem Mangel an frischem Proviant zu suchen sei. Besonders suchte er die Ursache in der unten zu besprechenden, seit 1894 häufigen Verabreichung von Büchsenfleisch. Derselben schrieben auch viele unserer Seeleute die Krankheit zu, indem solches Fleisch auf den soeben erwähnten englischen Schiffen nicht oder selten verabreicht wurde. Da viele der Seeleute darüber klagten, von diesem Fleisch wegen seines oft faden Geschmackes wenig essen zu können, war Erichsen geneigt, die Krankheit einer Unterernährung zuzuschreiben. Als darauf auch Nocht 1900 die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges zwischen dem Auftreten der Krankheit auf Segelschiffen auf langen Reisen und einem Mangel an frischem Proviant hervorgehoben hatte, suchte auch das erwähnte norwegische Komitee 1902 die Ursache in der Schiffskost, und zwar ebenfalls vorzugsweise im Büchsenfleische. Im Anschluß an die van Dierensche Ansicht, daß ein in faulendem Reis gebildeter Giftstoff die tropisch-japanische Beriberi hervorrufe, suchte nämlich das Komitee die Ursache in einer auf langen Reisen in heißen Gegenden eintretenden und mit einer Giftbildung verbundenen Verderbnis der Schiffskost, vor allem eines ungenügend sterilisierten Büchsenfleisches.

Inzwischen hatte Eijkman in Holländisch-Ostindien den berühmten Zyklus bahnbrechender Untersuchungen angefangen, welcher durch die Forschungen von ihm selbst, von Vorderman, Grijns, Roelfsema, Kiwitte de Jonge, Hulshoff Pol, Schüffner und anderen holländischen Aerzten die Ansichten über die Ursache und Verhütung der tropisch-japanischen Beriberi gänzlich umgestaltet haben. Hierzu kamen die ebenfalls so bedeutungsvollen Untersuchungen Braddons über die prophylaktischen Eigenschaften des sogenannten „cured rice" der in Britisch-Ostindien wohnenden Tamilen, mit welchem alsdann Ellis, Fletcher, Fraser u. a. ihre überzeugenden Versuche an Menschen anstellten. Diese Forschungen haben, in Uebereinstimmung mit der von Grijns befürworteten Ansicht, ergeben, daß im gewöhnlichen Kochreis, d. h. Reis, welcher von Kleie befreit ist, gewisse, für die Ernährung nötigen Stoffe nicht in genügender Menge vorhanden sind. Dies ist zufolge der gewöhnlichen Ansicht die Ursache, weshalb eine einseitige Fütterung, bzw. Ernährung mit Kochreis bei Hühnern (und Tauben) die Eijkmansche Polyneuritis gallinarum und die tropisch-japanische Beriberi hervorruft. Und umgekehrt: weil diese Stoffe in der Reiskleie, in gewissen Bohnen (Grijns), im Eidotter (Eijkman) u. a. in

genügender Menge vorhanden sind, verhindert oder heilt eine Zugabe von diesen Nahrungsmitteln die Krankheit. Diese Entdeckungen der holländischen Aerzte erklären auch die prophylaktischen Eigenschaften des Tamilreises, indem derselbe wegen seiner eigenartigen Zubereitung mit Kleie vermengt ist. Was die chemische Natur dieser Schutzstoffe — der „Vitamine" Funks — betrifft, so gehe ich auf die so anregenden, noch nicht abgeschlossenen, Versuche Eijkmans, Schaumanns, Funks u. a. hier nicht ein.

Nachdem ich während und nach einer Studienreise nach Ostindien 1901—02 ohne Erfolg versucht hatte, Tatsachen habhaft zu werden, welche eine Infektionshypothese näher begründen könnten, untersuchte ich ferner, ob vielleicht der besagten Verderbnishypothese des norwegischen Komitees eine größere Bedeutung beizumessen sei. Auch diese Untersuchungen blieben ohne Erfolg. Unter anderem kamen Fälle vor, wo erkrankte norwegische Schiffsmannschaften ausdrücklich von einer Verderbnis irgendeines Bestandteiles der Schiffskost nichts gespürt hatten. Vor allem fehlten Belege für einen Zusammenhang der Schiffskrankheit mit verdorbenem Büchsenfleische. Auch ließ sich niemals eine Verderbnis nachweisen, als erst Dr. Geirsvold und dann ich selbst allmählich zahlreiche Dosen mit Büchsenfleisch von 9 ververschiedenen norwegischen Beriberi-Schiffen bakteriologisch untersuchten.

Unter diesen Umständen fing ich an, zu erwägen, ob die oben erwähnten Gesichtspunkte der holländischen Aerzte, über welche ich durch die große Liebenswürdigkeit von Dr. Grijns, Dr. de Haan und Dr. Kiwitte de Jonge Gelegenheit gehabt hatte, mich in Weltevreden bei Batavia zu orientieren, vielleicht auch auf die norwegische Krankheit Anwendung finden könnten. Für diese Erwägungen war es von Belang, daß die norwegische Krankheit, wie oben erwähnt, erst von Mitte der 90er Jahre anfing, häufig zu werden. Diese Häufigkeit fiel mit einer Veränderung der Speiserolle norwegischer Schiffe auf langen Reisen zeitlich zusammen. Diese Veränderung bestand erstens in der oben besprochenen häufigen Verabreichung von Büchsenfleisch. Während nämlich früher mittags etwa 5mal wöchentlich Salzfleisch gegeben wurde, verordnete die neue Speiserolle auf Reisen südlich von 33° „wenigstens" 3mal wöchentlich Büchsenfleisch. Und während zweitens gekochte Erbsen früher 3—4mal wöchentlich verabreicht wurden, geschah dies nach 1894 gewöhnlich nur 1mal die Woche. Drittens wurden die norwegischen Schiffe früher mit hartem Brot verproviantiert. Geschah die Verproviantierung in Norwegen, so bestand dies Brot aus Schiffszwieback aus Roggenmehl. Geschah sie dagegen z. B. in England oder in den Tropenhäfen, so bestand es aus Schiffsbiskuits aus Weizen. Nach 1894 wurde dagegen weiches Brot verordnet. Wegen der geringen Haltbarkeit des Roggenmehles in den Tropen mußte dies Brot meistens aus Weizenmehl, und zwar aus fein gebeuteltem Mehl gebacken werden, indem nur letzteres den Seeleuten schmeckt. Auf Reisen von Europa wurde jedoch zum Teil etwas Roggenmehl mitgeführt und im Verhältnis 1:2 mit dem Weizen vermischt. Daß das weiche Brot aus verschiedenen Gründen oft schlecht werden mußte, ist später zu besprechen. — Dagegen änderte die Speiserolle nichts in der Gewohnheit norwegischer Seeleute, nur wenig Reis zu essen.

Von diesen Veränderungen wurde also, wie erwähnt, der teilweise Uebergang zum Büchsenfleische von vielen als die wichtigste Ursache der Krankheit angesehen. Dies veranlaßte die Frage, ob vielleicht gewisse Versuche von Grijns[1]) für die Krankheit von Belang sein könnten. Er fand nämlich, daß eine ausschließliche Fütterung mit Rindfleisch, welches 2 Stunden bei 120° gekocht war, bei Hühnern öfters eine Polyneuritis hervorrief. Auch die Sterilisation des Büchsenfleisches erfordert aber hohe Temperaturen. Meistens kocht man es in den Konservenfabriken erst $^1/_2$ Stunde bei 100° und dann 1 Stunde bei etwa 120°. Jedoch wird vielleicht zum Teil auch eine kürzere Dauer, bzw. niedrigere Temperatur verwendet.

Dementsprechend habe ich schon vor mehreren Jahren[2]) Hühner mit Wasser und Rindfleisch gefüttert, welches teils $^1/_2$ Stunde bei 100 und dann 1 Stunde bei 120°, teils — ohne vorangehendes Kochen bei 100° — $^1/_2$ Stunde bei 110° gekocht war. Die 2 Tiere jedes Versuches erkrankten alle 4 an Polyneuritis, nicht aber die entsprechenden 4 Kontrolltiere, deren Fleisch $^1/_2$ Stunde bei 100° gekocht war. Dasselbe positive und negative Resultat ergaben Fütterungen von 2 Tieren mit Büchsenfleisch der norwegischen Armee und von 4 Kontrolltieren, welche letztere Fleisch, das 1 Stunde bei 100° gekocht war, erhielten.

Wir sehen also, daß schon 110°, d. h. eine niedrigere Temperatur, als gewöhnlich in den Konservenfabriken verwendet wird, genügt, um den antineuritischen Wert des Rindfleisches herabzusetzen oder zu zerstören[3]). Dagegen übt Fleisch, welches $^1/_2$—1 Stunde bei 100° gekocht ist, nicht diesen Einfluß, welches Ergebnis mit den Fütterungen Eijkmans[4]) mit frischem Fleisch stimmt. Da ferner Eijkman gefunden hat, daß eine Zugabe von letzterem Fleisch den Ausbruch der durch Reisfütterung hervorgerufenen Hühnerpolyneuritis zwar nicht verhindert, aber in ausgesprochener Weise verlangsamt und den Ernährungszustand der Tiere aufrechterhält, stützen also diese Versuche die Annahme, daß der teilweise Ersatz des Salzfleisches durch Fleischkonserven auf norwegischen Schiffen zur Häufigkeit der Krankheit beigetragen haben kann. Denn das Salzfleisch wird in den Schiffsküchen nur bei 100° gekocht. Trotzdem sind aber die Versuche nicht ganz entscheidend. Weil nämlich Eijkman ferner gefunden hat, daß die Schutzstoffe der Reiskleie durch Wasser ausgezogen werden können, liegt die Möglichkeit vor, daß die Lake, in welcher das Salzfleisch verweilt, einen entsprechenden Einfluß auf die Schutzstoffe des letzteren ausüben kann. Vor allem liegt diese Möglichkeit in bezug auf altes Salzfleisch vor. Ich habe deshalb versucht, solches Rindfleisch habhaft zu werden. Dies ist mir aber bisher nur 2mal gelungen. Das erste Fleisch hatte $3^1/_2$ Jahre in Lake in einer Tonne verweilt und hatte während dieser Zeit im Proviantraume eines norwegischen Schiffes 1 Jahr Reisen in den Tropen mitgemacht und 2mal den Aequator passiert. Fütterungen mit diesem Fleische riefen bei 2 Hühnern keine Polyneuritis hervor. (Das Fleisch wurde vor jeder

---

1) Geneeskund. Tijdschr. v. Nederlandsch-Indië. Bd. 41. 1901. S. 30 u. 31.

2) Journ. of Hyg. 1907.

3) Zufolge der soeben erschienenen Versuche von Harriette Chick und Margaret Hume (Transact. Soc. of trop. Med. and Hyg. Juli 1917) ist der antineuritische Wert des Büchsenfleisches nur stark herabgesetzt, nicht aber ganz zerstört.

4) Virch. Arch. Bd. 148. 1897 u. Bd. 222. 1916.

Fütterung erst gehörig in Wasser ausgewaschen und dann 1 Stunde bei 100° gekocht.) Der 2. Versuch wurde in entsprechender Weise mit Fleisch ausgeführt, welches 3/4 Jahre in Lake in Norwegen gelagert war. In diesem Falle erkrankten aber beide Tiere an Polyneuritis[1]).

Das erstere Fleisch war trotz seines Alters gut. Das letztere hatte dagegen einen etwas ranzigen Geschmack, und die Tiere fraßen verhältnismäßig wenig davon. Es mag deshalb sein, daß die im Fleisch ursprünglich enthaltenen Schutzstoffe, statt von der Lake ausgezogen zu sein, im gefressenen Quantum nicht in genügender Menge vorhanden waren. Dafür könnte es auch sprechen, daß, zufolge der Versuche Coopers[2]), Rindfleisch überhaupt nicht viel von diesen Stoffen enthält. Wie dem aber auch sei, zeigen doch diese Versuche, daß Salzfleisch sich verschieden verhalten kann, indem es unter Umständen die Krankheit ebenso ungünstig wie Büchsenfleisch beeinflußt.

Was die 2. der erwähnten Veränderungen betrifft, welche 1894 in der norwegischen Schiffskost eintraten, nämlich die Reduktion der Erbsen, hatte Grijns gefunden, daß eine Zugabe von kleinen Mengen gewisser Hülsenfrüchte, besonders der Katjang-Hidjoe-Bohnen, die polyneuritiserregende Wirkung des Kochreises auf Hühner aufhebt. Später erschienen die Arbeiten von Roelfsema, Hulshoff Pol und Kiwitte de Jonge, welche feststellten, daß diese Bohnen auch gegen die Beriberi der Eingeborenen Javas schützen und dieselbe auch heilen. Inzwischen hatte ich gefunden, daß Tauben, welche nach einer ausschließlichen Fütterung mit Kochreis ebenfalls an Polyneuritis erkranken, gesund verbleiben, wenn der Reis mit kleinen Mengen von gekochten oder ungekochten, gewöhnlichen oder Spliß-Erbsen vermischt wird. Ich stellte deshalb der Regierung anheim, die Güte der erfahrenen holländischen Kollegen in Anspruch zu nehmen, und mit außerordentlicher Liebenswürdigkeit kam Dr. Hulshoff Pol dem Ersuchen der Regierung entgegen, auch bezüglich der Wirkung gewöhnlicher getrockneter Schiffserbsen auf die Beriberi der Eingeborenen Javas Versuche anzustellen. Die Erbsen wurden ihm von Norwegen zugeschickt, und die Versuche fanden in der von ihm dirigierten Irrenanstalt zu Lawang auf Java statt. Seinem eingehenden Berichte, welcher 1916 in Norwegen gedruckt wurde[3]), gestatte ich mir, folgendes zu entnehmen: Seine Versuche an Menschen mit den Katjang-Hidjoe-Bohnen[4]) hatten sowohl den prophylaktischen wie kurativen Wert derselben vor Augen gehabt. Leider reichten aber die geschickten Erbsen nur für therapeutische Zwecke. Es zeigte sich — wie dies auch mit den Bohnen der Fall gewesen

1) Die Tiere starben mit einem Gewichtsverluste von 27—28 Proz. — Ich füge hinzu, daß von den oben besprochenen 2 Hühnern, deren Fleisch bei 120° gekocht war, das 1 mit einem Gewichtsverluste von 24 Proz. verendete; dagegen war der Verlust des anderen, welches getötet wurde, nur 7 Proz. Was die 2 Tiere betrifft, deren Fleisch bei 110° gekocht war, so hatte das eine am Tage vor Eintreten der Lähmung 65 Proz. an Gewicht zugenommen, während die Zunahme des anderen, welches getötet wurde, 132 Proz. betrug. Ich führe diese Zahlen deshalb an, weil die Gewichte der 3 letzteren Tiere entschieden gegen die von Chamberlain, Bloombergh und Kilbourne befürwortete Annahme spricht, daß die Hühnerpolyneuritis einer einfachen Inanition zuzuschreiben ist. Bezüglich dieser Annahme verweise ich sonst auf die überzeugenden Beweise, welche Eijkman in Virch. Arch. Bd. 222 gegen dieselbe anführt.

2) Journ. of Hyg. 1913.

3) Magaz. f. Lägevidensk.

4) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910. Beih. 3.

war — am zweckmäßigsten, dieselben als ein Dekokt zu verabreichen. Wie wir sofort sehen werden, waren nämlich die nötigen Mengen von Erbsenpüree so groß, daß sie die Eßlust der Patienten herabsetzten. Dies tat dagegen nicht das Dekokt, welches auch den Vorteil hatte, keine Veränderung in der für die Aetiologie belangreichen Reisnahrung der Patienten zu veranlassen. Das Dekokt wurde durch Kochen von 1 kg Erbsen mit 2 l Wasser zubereitet. Ich gestatte mir, das Resümee des eingehenden Berichtes nebst einer kurzen Uebersicht über die Einzelversuche anzuführen.

1) „Ein Dekokt getrockneter Erbsen ist in Mengen von einem halben Liter (täglich) nicht genügend, um in ernsten Fällen den Tod zu verhindern."

Diese Versuche wurden mit 6 Patienten angestellt. 2 starben nach 1 bzw. 2 Tagen. 4 wurden geheilt, aber in 3 dieser Fälle mußte die tägliche Ration Dekokt erst auf bzw. 1, 2 und 3 l erhöht werden. Nur 1 Fall wurde durch 1 l täglich geheilt.

2) „Dagegen übt eine tägliche Ration von 1 l Dekokt, und besonders von noch größeren Mengen, einen sehr in die Augen fallenden günstigen Einfluß auf die Beriberikrankheit."

3) „Wenn man das Dekokt ohne eine Veränderung der gewohnten Nahrung der Patienten verwendet, kann man mit absoluter Sicherheit den Schluß ziehen, daß Erbsen einen oder einige Stoffe enthalten, welche einen großen heilenden Einfluß auf die Beriberikrankheit ausüben."

Diese 2 Schlußfolgerungen beziehen sich auf 19 Patienten. Von denselben erhielten 7 täglich 1 l, 8 zwei, 3 drei und 1 „reichliche" Mengen des Dekoktes. Der 1. erkrankte nach 2 Tagen an Dysenterie und starb nach 2 Stunden. Ein anderer mußte wegen einer Pleuritis aus dem Versuche in Besserung ausgeschieden werden. Bei den übrigen 17 trat dagegen schnell eine Besserung ein, und sie wurden allmählich alle geheilt (5 Fälle), bzw. „geheilt oder fast geheilt" (12 Fälle) entlassen. Vor allem trat im Laufe weniger Tage eine überraschende Besserung in mehreren Fällen ein, welche speziell gefahrdrohende Herzsymptome darboten. Dies veranlaßt Dr. Hulshoff Pol an einer anderen Stelle des Berichtes zu folgender Bemerkung: „Wenn man den Kranken das Erbsendekokt in genügender Menge gab, zeigte es sich in vielen Fällen möglich, den Tod zu verhindern. Dies ist sehr wichtig, weil beinahe alle Personen, welche unter schweren Beriberiepidemien von der akuten Form der Krankheit befallen werden, sonst sterben müssen." (Die betreffende Epidemie war eine schwere.)

4) „Gibt man die Erbsen als Püree, erhält man, wenn die Menge des letzteren nur 200 g getrockneter Erbsen täglich entspricht, keine günstigen Resultate bei den Eingeborenen."

Hierhin gehören 3 Fälle; sie starben alle an akuter Herzlähmung, und zwar, nachdem ihnen das Püree schon während 10—14 Tagen täglich verabreicht war.

5) „Verabreicht man das Püree in reichlichen Mengen, d. h. entsprechend einer Menge von 150 g trockener Erbsen 3mal täglich, können Beriberikranke geheilt werden."

Hierhin gehören 10 Fälle, von denen 1 nach 12 Tagen an Herzparalyse starb; während der letzten 4 Tage hatte er jedoch kein Püree mehr essen wollen. Bei 3 trat Besserung ein, und 6 wurden „geheilt oder fast geheilt".

Zu den obenstehenden Fällen kommen noch 7, welche in den Schlußfolgerungen nicht erwähnt sind und erst während einiger Zeit das Dekokt und dann 3mal täglich Püree, wie soeben besprochen, erhielten, „Es kann", sagt Dr. Hulshoff Pol, „mit Genugtuung festgestellt werden, daß sie alle geheilt oder gebessert wurden." (5 wurden geheilt oder fast geheilt, 2 wurden gebessert.)

Unter diesen Umständen ist also anzunehmen, daß die Reduktion der Erbsen, welche 1894 auf den norwegischen Schiffen eingeführt wurde, eine offenbare Verminderung

des Gehaltes der Schiffskost an antineuritischen Stoffen zur Folge hatte.

Sonst ist infolge der Ausführungen Dr. Hulshoff Pols hervorzuheben, daß man davon ausgehen darf, daß viel kleinere Mengen Erbsen nötig sind, um die Krankheit zu verhüten, als um sie zu heilen, und daß die Europäer — weil sie für Beriberi weniger disponiert sind — geringere Mengen nötig haben, als die Javanesen. — Auf seine Versuche mit Hafergraupen komme ich unten zurück.

Die heilende Wirkung der Erbsen entspricht zufolge der Ausführungen Dr. Hulshoff Pols „vollständig derjenigen der Kadjang-Hidjoe-Bohnen"; unter anderem „schwinden nach beiden erst die Oedeme, und dann tritt eine Besserung der Herzaktion ein". Indessen besteht ein quantitativer Unterschied, indem von den Bohnen täglich $^1/_2$[1]), von den Erbsen aber 1 ganzes Kilo, und am besten mehr, zu verwenden ist, wenn das Dekokt derselben eine Heilung herbeiführen soll. Die letztere Menge ist zwar anscheinend sehr groß. Kocht man aber, wie in den obenstehenden Versuchen, 1 kg trockener Erbsen mit 2 l Wasser, so bleibt etwa der 1 Liter des letzteren — etwas mehr oder weniger — mit den darin gelösten Schutzstoffen in den gequollenen Erbsen zurück. Wie mir Versuche an Tauben gezeigt haben, wirken deshalb diese Erbsen fortwährend schützend, und zwar etwas stärker, als eine dem Wassergehalte desselben entsprechende Menge des erhaltenen 1 l Dekokt. 1 l Dekokt enthält deshalb höchstens die Hälfte der in den verwendeten Erbsen vorhandenen Schutzstoffe, d. h. er entspricht höchstens 500 g derselben. Ich füge noch hinzu, daß die auf englischen Schiffen 3mal wöchentlich verabreichte Ration trockener Erbsen pro Person $^1/_3$ „Pint", d. h. $^1/_6$ l beträgt; diese Menge wiegt etwa 140 g. (In den Hausküchen rechnet man — für Erbsensuppe — knappe 100 g pro Person.) — Was die von Dr. Hulshoff Pol ermittelte schwächere Heilwirkung betrifft, welche selbst 450 g Erbsen pro Tag, als Püree zubereitet, ausüben, so steigt das Volumen derselben — wegen des Wassers — wenigstens auf 900 ccm. Daß ein so großes Volumen eines Nahrungsmittels, welches sich schon in viel kleineren Mengen für viele Menschen als schwer verdaulich erweist, nicht so leicht resorbiert und deshalb nicht so wirksam ist wie das Dekokt, dürfte nicht befremden.

Schließlich sei erwähnt, daß eines Tages nach dem Eintreffen des Berichtes von Dr. Hulshoff Pol 3 typische Schiffs-Beriberifälle im Krankenhause einer norwegischen Hafenstadt zur Behandlung kamen. Nachdem der dirigierende Arzt erst ohne erheblichen Erfolg andere Mittel versucht hatte, fing er an, den Patienten täglich größere Mengen Erbsen zu verabreichen, und zwar anfangs als Dekokt und dann als Püree. Jetzt trat in allen Fällen eine überraschend schnelle Besserung ein. (Näheres über die verwendeten Mengen und über den Verlauf ist mir unbekannt.)

Die 3. Veränderung der Schiffskost 1894 bestand, wie erwähnt, im Ersatz des früheren harten durch weiches Brot, welches an Bord, und zwar aus feinem Weizenmehl, zum Teil mit $^1/_2$ feinem Roggenmehl vermischt, gebacken worden ist.

Die Veränderung konnte 1. vielleicht deshalb schädlich sein, weil dies weiche Brot sehr oft aus verschiedenen Gründen schlechter Qualität gewesen ist. Weil nämlich Hefe auf langen Tropenreisen wenig haltbar ist, wurde seit 1894 von den Schiffsköchen teils, wenn auch nicht oft, Backpulver verwendet (d. h. Natron bicarb. und Weinsäure). Meistens haben sie aber eine Zuckerlösung mit Mehl, gekochten Kartoffeln und — wenn möglich — etwas Hopfen versetzt. Allmählich fängt dies Gemisch an zu gären und wird dann als Hefe verwendet. Beide Verfahren geben oft ein klebriges, „rohgebackenes" und wenig poröses Brot, um so mehr, als viele Schiffsköche ungeübte Bäcker sind.

Ich ließ deshalb vor mehreren Jahren einen erfahrenen Bäcker feines Weißbrot mit Backpulver und mit Hefe backen; sonst waren beide Sorten Brot genau in derselben Weise zubereitet. Mit jeder Sorte wurden

---

1) Hulshoff Pol, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910. Beih. 3.

8 Tauben gefüttert. Die Backpulvertiere starben nach bzw. 30, 32, 41, 42, 43, 51 und 100 Tagen; die 8. Taube wurde nach 90 Tagen mit einem Gewichtsverluste von etwa 30 Proz. getötet. Die Hefetiere starben dagegen nach bzw. 90, 103, 103 und 116 Tagen; 4 wurden nach 90 Tagen mit einem Gewichtsverluste von etwa 30 Proz. getötet. Bei etwa der Hälfte der Tiere (jedoch nur bei einem der letzteren 4) war eine Polyneuritis nachweisbar. Letzteres Resultat ergab auch später ein entsprechender Versuch mit Brot aus gleichen Teilen von feinem Weizen- und Roggenmehl. Die 5 Backpulvertiere starben nach bzw. 64, 68, 69, 72 und 78, die 5 Hefetiere nach bzw. 98, 133, 135, 137 und 144 Tagen. Dieser Unterschied ist nicht durch eine spezielle Giftwirkung des Backpulvers zu erklären. Denn parallel mit dem ersten Versuche wurden 4 Tauben mit in entsprechender Weise und vom selben Bäcker aus feinem Mehl dargestelltem Backpulver-Roggenbrot gefüttert. Diese Tiere waren alle nach 4 Monaten, als der Versuch abgeschlossen wurde, am Leben und anscheinend wohl. (Dasselbe betrifft 4 Tiere, welche Hefebrot aus feinem Roggenmehl erhielten.)

Das Backpulverbrot war immer etwas klebrig und „rohgebacken" und war insofern dem erwähnten weichen Schiffsbrot schlechter Qualität ähnlich. Nachdem indessen die bekannten Versuche Schaumanns die merkwürdige Schutzwirkung der Hefe klargelegt haben, ist wohl anzunehmen, daß es, wenigstens zum Teil, diese Wirkung ist, welche die aus den Versuchen hervorgehende Ueberlegenheit des Hefebrotes verursacht. Jedenfalls lassen aber die Versuche schließen, daß schon gutes, aus feinem Mehl mit Hefe gebackenes Weizenbrot für die Krankheit gefährlich ist, daß aber die Gefahr noch größer ist, wenn das Brot, wie dies so oft in den Schiffsküchen geschieht, ohne oder mit schlechter Hefe zubereitet ist.

Die Frage war nun ferner, ob vielleicht das vor 1894 verwendete Schiffsbrot weniger gefährlich war. Wie früher erwähnt, bestand dies teils, wenn unsere Schiffe in Norwegen verproviantiert wurden, aus Schiffszwiebäcken, welche aus Roggen mit Hefe gebacken wurden. In der Tat wurden dieselben aus Mehl zubereitet, welches nicht sehr fein gebeutelt war und deshalb 3—4 Proz. Kleie enthielt. Aber auch das feinste Roggenmehl wirkt, wenn man aus Versuchen an Tauben schließen darf, durchgehend mehr „antineuritisch", als entsprechendes Weizenmehl. Dies schien schon aus den soeben erwähnten Parallelversuchen mit beiden Arten von Brot hervorzugehen. Später habe ich dieselben mit Hefebrot öfters wiederholt. Hierbei hat es sich ergeben, daß auch feines Roggenbrot nicht immer, wie ich geneigt gewesen bin, anzunehmen, gegen Polyneuritis schützt; jedoch ist es dem entsprechenden Weißbrot durchgehend weit überlegen. Die 20 Tauben, welche ich allmählich mit feinem Roggenbrot gefüttert habe, starben nämlich, bzw. waren noch am Leben nach 21*, 45, 66, 72*, 74*, 75*, 86, 149 (am Leben), 149 (am Leben), 149 (am Leben), 158, 161, 163, 186, 240 (am Leben), 240 (am Leben); 254, 254, 325 (am Leben) und 325 (am Leben). Für die 16 Weißbrottiere waren dagegen die entsprechenden Zahlen 34, 36, 37, 39, 57, 58, 63, 69, 71, 73, 75, 78, 85, 118, 159 und 159 Tage (alle starben). Zwar war auch bei mehreren Roggentieren eine Polyneuritis nachweisbar. Selbst wenn aber die 7 Roggentiere, welche nach 149—325 Tagen, als die betreffenden Versuche abgeschlossen wurden, noch am Leben waren, an diesen Tagen gestorben wären, würde

die durchschnittliche Lebensdauer der Roggentiere 155 Tage sein; diejenige der Weizentiere war dagegen nur 75,7 Tage, d. h. etwa die Hälfte.

Die mit einem Stern bezeichneten Roggentiere wurden ohne entsprechende Kontroll-Weißbrottiere gefüttert. Das Brot war in diesem Versuche von einer ungeübten Dienerin des Institutes gebacken. — In jedem der übrigen Versuche wurden je 2—4 Tiere mit Brot jeder Art gefüttert. In den verschiedenen Versuchen entstammte das Brot verschiedenen, während der Dauer jedes Versuches dagegen nur einer Bezugsquelle.

Indessen wurden die norwegischen Schiffe vor 1894 nicht nur mit hartem Brot in Norwegen verproviantiert. Im Gegenteil entstammte dasselbe in großem Umfange auch ausländischen Häfen. Ueber das Mehl, welches in diesen verwendet wurde oder wird, ist mir leider sonst nichts bekannt. Dagegen ließ ich mir vor 5—6 Jahren aus 2 verschiedenen englischen Schiffsbäckereien dasjenige Brot kommen, welches auf englischen Schiffen täglich verabreicht wird. Dies Brot besteht aus großen harten „Schiffs-Biskuits“, welche aus Weizen ohne Hefe gebacken sind. Mit denselben fütterte ich je 2 Tauben, welche nach 141 und 176, bzw. 89 und 183 Tagen, zum Teil mit Polyneuritis starben. Weil diese Lebensdauer durchgehends weit länger als die oben besprochene, nach gewöhnlichem Hefeweißbrot beobachtete war, erkundigte ich mich beim englischen Board of Trade über die Zubereitungsweise der Schiffsbiskuits und erhielt die Antwort, daß dieselben aus einem Gemisch von feinem Weizenmehl und Weizenkleie zubereitet werden.

Die oben erwähnten Versuche mit Backpulver- und Hefeweißbrot nebst den Versuchen mit den entsprechenden 2 Sorten Roggenbrot habe ich schon 1907 im Journ. of Hyg. besprochen. Später wurde die Gefährlichkeit des feinen Weißbrotes auch von Simpson und Edie (Ann. of trop. Med. and Parasitol. 1911) und neulich von Harriette Chick und Margaret Hume (Transact. Soc. of trop. Med. and Hyg. Juli 1917) bestätigt. Ferner ist es von Interesse, daß die Beriberi vor einigen Jahrzehnten unter den Bewohnern Labradors und New-Foundlands unbekannt war. Damals verwendeten sie grobes, kleiehaltiges Weizenmehl. Dann gingen sie aber zum feinen Weizenmehl über, und seitdem ist die Krankheit recht häufig geworden; meistens entsteht sie bei armen Leuten, welche sich während einer längeren Zeit nur von Tee und Weißbrot ernährt haben. (Little, Journ. Americ. Med. Assoc. Vol. 57. 1912. Auf eine Epidemie der Krankheit auf New-Foundland komme ich sofort zurück.) In den nördlichsten Gegenden Norwegens, wo hin und wieder arme Leute während längerer Zeit nur von Roggenbrot und Kaffee leben, sieht man dagegen nie die Krankheit. Dagegen passierte vor einigen Jahren folgendes auf der Reise eines norwegischen Segelschiffes von Birma nach Europa. Nachdem die Mannschaft während der Reise nach dem Kap der guten Hoffnung feines, weiches Weißbrot erhalten hatte, erkrankten 2 Matrosen an Beriberi. Weil der Kapitän das Brot als Krankheitsursache in Verdacht hatte, ließ er von jetzt an nur norwegische Roggenzwiebäcke verabreichen, von welchen er eine gewisse Menge mitführte. Sofort wurden die 2 Kranken viel besser und konnten ihre Arbeit wieder aufnehmen. Als aber das Schiff sich den Azoren näherte, und die Zwiebäcke nicht länger für die ganze Mannschaft reichten, wurde wieder das weiche Weißbrot verordnet, und zwar mit der Folge, daß die besagten 2 Seeleute aufs neue erkrankten. Wiederum wurden den letzteren (nicht aber den anderen) nur Roggenzwiebäcke verabreicht, und wiederum war der Erfolg der nämliche.

Die obenstehenden Mitteilungen legen die Schlußfolgerung nahe, daß jede der 1894 eingeführten 3 Veränderungen der norwegischen Schiffsspeiserolle, nämlich ein teilweiser Ersatz des früheren Salz- durch Büchsenfleisch, die Reduktion der wöchentlich verabreichten Mengen von Erbsen und der Uebergang zu feinem Weizenmehl — daß jede dieser Veränderungen für sich, und daß sie noch mehr, wenn sie sich addierten, dazu geeignet waren, den Gehalt der Schiffskost an „anti-

neuritischen" Stoffen zu vermindern und dadurch die Häufigkeit der Krankheit seit dem besagten Jahre zu erklären. Es scheint mir eine Art Probe auf die Richtigkeit dieser Schlußfolgerungen zu sein, daß die Krankheit, wie früher besprochen, so selten auf englischen Schiffen auftritt. Wenn nämlich, wie erwähnt, auf denselben fast kein Büchsenfleisch verwandt wird, wenn ferner das feine Weizenmehl, aus welchem das tägliche Brot der englischen Seeleute dargestellt ist, ausdrücklich mit Kleie versetzt ist, und wenn schließlich denselben 3mal wöchentlich Erbsen verabreicht werden, muß diese Nahrung in ausgesprochener Weise mehr antineuritisch als die norwegische Schiffskost wirken.

Im Anschluß an die oben besprochenen Untersuchungen ist noch folgendes zu erwähnen: Meistens, wenn auch, wie wir sofort sehen werden, nicht immer, bricht die Beriberi aus, wenn eine Segelschiffsmannschaft auf einer langen Reise z. B. einige Wochen ohne frische Kartoffeln gelebt hat. Und umgekehrt sieht man oft, daß die Kranken viel besser werden, bzw. genesen, sobald sie in einem Hafen anlangen, wo sie viel frische Kartoffeln, Gemüse oder Früchte erhalten. Auch kommt es vor, daß eine erkrankte Mannschaft auf hoher See von einem anderen Schiffe z. B. einen Sack frischer Kartoffeln überlassen erhält und sich dann schnell viel besser fühlt oder geheilt wird. Ferner kenne ich einen Fall, wo ein einziger der betreffenden Schiffsmannschaft die frischen Kartoffeln zufälligerweise nicht mochte und der einzige war, der an Beriberi erkrankte. Und obschon Zitronensaft (gewöhnlich wird der englische „lime-juice" verwendet) zufolge der meisten Berichte keinen prophylaktischen Einfluß auf die Krankheit auszuüben vermag, gibt es auch Beispiele entgegengesetzter Art. So erwähnt der Bericht des norwegischen Beriberikomitees ein Schiff, dessen Mannschaft „lime-juice" trank und nicht erkrankte, während der Kapitän, der den Saft nicht trank, von der Krankheit befallen wurde. Umgekehrt war auf einem anderen Schiffe der Kapitän der einzige, der täglich lime-juice trank, und der einzige, der nicht erkrankte.

Diese Erfahrungen stimmen mit denjenigen Nochts. Unter diesen Verhältnissen ist es auch von Interesse, daß das Fehlschlagen der Kartoffelernte auf New-Foundland im Sommer 1911 zur Folge hatte, daß eine nicht unbedeutende Anzahl der Einwohner vom Anfang 1912 allmählich keine Kartoffeln erhalten konnten, und daß von jetzt an nach und nach eine recht verbreitete Beriberiepidemie auf der Insel ausbrach. Auf der Reise nach dem internationalen hygienischen Kongresse zu Washington hatte ich Gelegenheit, im Juli 1912 eine Reihe der Erkrankten an der Ostküste New-Foundlands zu sehen. Sie waren fast alle, wenn auch nicht ausschließlich, von der atrophischen Form der Krankheit befallen und teilten mit einigen unten zu besprechenden Ausnahmen mit, daß sie während einer längeren Zeit vor Ausbruch der Krankheit entweder keine oder nur sehr wenig Kartoffeln erhalten hatten. (Wie oben erwähnt, verwenden die New-Foundländer Brot aus feinem Weizenmehl.)

Diese Erfahrungen sprechen dafür, daß auch Gemüse, Kartoffeln usw. antineuritische Stoffe enthalten. In der Tat habe ich auch monatelang Tauben mit Kochreis und so viel von frischem, ungekochtem Weißkohl, wie sie fressen wollten, gefüttert, ohne daß sie erkrankten oder an Gewicht abnahmen. Dasselbe bezieht sich auf entsprechende Versuche mit

Kochreis und frischen, ja sogar getrockneten Karotten, welche letzteren während langer Zeit in offenen Gefäßen aufbewahrt worden waren. Was ferner frische Kartoffeln betrifft, so habe ich vor mehreren Jahren Tauben mit denselben in gekochtem Zustande ohne Zugabe von Reis gefüttert. Diese Versuche gaben kein überzeugendes Resultat; jedoch lebte 1 Tier 80 und ein anderes 153 Tage (die übrigen 8 starben nach 18—39 Tagen (Journ. of Hyg. 1907). In der letzten Zeit habe ich alkoholische Extrakte von frischen gekochten Kartoffeln zubereitet und nach Verdampfen des Alkohols mit Reismehl im Verhältnis 2 Teile Kartoffeln und 1 Teil Mehl vermischt. Nachdem das Gemisch mittels eines Flügelventilators getrocknet war, wurden mit demselben 8 Tauben gefüttert. Dieselben starben nach bzw. 39, 50, 63, 71, 82, 82, 96 und 99, durchschnittlich nach 73 Tagen. Dagegen starben 7 Tiere nach Fütterung mit demselben Reismehl, welches mit Wasser vermischt und getrocknet war, nach bzw. 43, 44, 46, 48, 53, 57 und 66, d. h. durchschnittlich nach 51,3 Tagen. Wenn auch bei mehreren Tieren beider Art eine Polyneuritis nachzuweisen war, schien also das Kartoffelextrakt die Lebensdauer durchschnittlich zu verlängern. Mehr überzeugend waren indessen einige Zwangsfütterungen, welche mit einem stark konzentrierten, alkoholischen Kartoffelauszuge angestellt wurden. Von demselben entsprachen 0,5 ccm etwa 12 g frischer Kartoffeln. Nachdem 3 Tauben, welche nach Reisfütterung dem Verenden nahe waren, während etwa 30 Stunden 4 solche Dosen erhalten hatten, waren sie wieder ganz munter. Ein ähnliches Resultat ist auch in der mir soeben zugegangenen, oben erwähnten Arbeit von Henriette Chick und Margarete Hume (l. c.) verzeichnet. Sie erzielten allerdings mittels eines 200 g Kartoffeln entsprechenden Extraktes allein eine unvollständige, und erst nach 350 g eine vollständige Heilung. (Die Zwangsfütterungen scheinen bei jedem Tiere nur 1mal angestellt zu sein.)

Aber auch getrockneten („konservierten") Kartoffeln, welche so oft auf langen Reisen der Segelschiffe statt frischer verwendet werden, scheint eine entsprechende Wirkung zuzukommen. Zwar habe ich insofern mittels Fütterungen solcher Kartoffeln in natura (ohne Zugabe anderer Nahrungsmittel) keine Resultate erhalten (Journ. of Hyg. 1907). Dagegen ging es etwas anders mit alkoholischen Auszügen. Allerdings habe ich mit denselben bisher keine Zwangsfütterungen bzw. Heilversuche angestellt. Dagegen habe ich parallel mit den soeben besprochenen 2 Fütterungsreihen 4 Tauben mit einem alkohol. Auszuge von Kartoffeln gefüttert, welcher, als frische Kartoffeln berechnet, im Verhältnis 2 Teile Kartoffeln auf 1 Teil Reismehl, mit dem letzteren vermischt und getrocknet war (vor der Mischung wurde der Alkohol verdampft). Die Tiere starben nach bzw. 73, 77, 96 und 194 Tagen, d. h. ihre Lebensdauer war durchgehend bedeutend länger als diejenige der oben erwähnten, mit Reismehl ohne Zugabe gefütterten Tiere. Dies Resultat schien mir anfangs überraschend. Denn die Krankheit bricht auf norwegischen Schiffen meistens, wenn auch nicht, wie sofort zu besprechen, immer aus, nachdem die Mannschaften entweder während der Reise ganz oder fast ganz auf getrocknete Kartoffeln beschränkt gewesen sind, oder die letzteren seit einigen Wochen die frischen ersetzen mußten. Ich möchte jedoch annehmen, daß dies dadurch zu erklären ist, daß Kartoffeln, wie die erwähnten Versuche schließen lassen, nur eine geringe Menge antineuritischer Stoffe enthalten, und daß man deshalb eine verhältnismäßig große Menge von ihnen essen muß, um die Krankheit zu verhüten.

Für diesen Zweck sind aber die getrockneten Kartoffeln sehr ungeeignet, weil die Seeleute sie wenig schmackhaft finden und deshalb entsprechend wenig von ihnen essen. In ähnlicher Weise ist wohl auch der Umstand zu erklären, daß, wie soeben erwähnt, bisweilen auch Mannschaften erkranken, welche bis Anfang der Krankheit oder noch länger nur frische Kartoffeln erhalten haben. Solche Patienten haben mir wiederholt berichtet, daß die betreffenden Kartoffeln zwar keineswegs verdorben waren, daß sie aber — wahrscheinlich wegen der Tropenwärme — einen faden Geschmack angenommen hatten, und daß deshalb wenig von ihnen gegessen wurde[1]). Dagegen bin ich mehr im Zweifel, wie es zu erklären sei, daß einige der Patienten, welche ich 1912 auf New-Foundland sah, behaupteten, bis Anfang der Krankheit die gewöhnliche Menge Kartoffeln gegessen zu haben. Es liegt jedoch z. B. die Möglichkeit vor, daß die Kartoffeln einer Mißernte weniger präventive Stoffe als andere Kartoffeln enthalten.

Auch sonst dürfte aber die Schmackhaftigkeit der Nahrung von nicht zu unterschätzender Bedeutung sein. So wird z. B. ein schlechter Schiffskoch eine Nahrung so zubereiten können, daß die Mannschaft die Eßlust verliert und dadurch auch zu wenig antineuritische Stoffe erhalten kann, selbst wenn die verwendeten Nahrungsmittel an und für sich genügende Mengen derselben enthalten. Und umgekehrt: ist der Koch tüchtig, wird die Eßlust der Mannschaft entsprechend groß sein, und sie wird deshalb eine genügende Menge dieser Stoffe erhalten können, selbst wenn dieselben nur in verhältnismäßig geringer Menge in der Nahrung vorkommen. Dies bezieht sich unter anderem auch auf das feine Weißbrot. Denn trotz der oben besprochenen Tierversuche enthält auch feines Weizenmehl antineuritische Stoffe; versetzt man nämlich (nach Verdampfen des Alkohols) ein alkoholisches Extrakt von 5 Teilen dieses Mehles mit 1 Teil desselben, welcher nicht extrahiert ist, so bleiben Tauben, die mit dem getrockneten und in einem Mörser zerkleinerten Gemisch gefüttert werden, monatelang am Leben, ohne an Gewicht abzunehmen. Je wohlschmeckender das Weißbrot ist, und je mehr demzufolge davon gegessen wird, je mehr erhalten deshalb die Seeleute auch durch dies Nahrungsmittel von antineuritischen Stoffen zugeführt. — Aber auch sonst hat die Tüchtigkeit der Schiffsköche viel zu sagen. Z. B. kommt es vor, daß die Schiffe in irgend einem Hafen mit hartem Wasser verproviantiert werden, und daß die Köche nicht wissen, daß Erbsen sich in demselben nicht ohne Zusatz von etwas Soda kochen lassen. Auch kennen sie ab und zu nicht die Bestimmung, daß sie alte Erbsen und ähnliches nicht kaufen sollen. (In dieser Verbindung sei hervorgehoben, daß Dr. Hulshoff Pol in der besagten norwegischen Aerzte-Zeitschrift darauf aufmerksam macht, daß Katjang-Hidjoe-Bohnen, welche 3 Jahre alt waren, zufolge einiger Versuche, die von ihm und Eijkman angestellt wurden, eine erheblich geringere antineuritische Wirkung als frische Bohnen ausübten.)

Von den übrigen Erfahrungen bezüglich der norwegischen Krankheit möchte ich noch folgende erwähnen. Vor einigen Jahren erkrankte ein Seemann an derselben auf der Reise von Afrika nach den Vereinigten Staaten. Zufällig hatte er eine Kiste Bier mit, fing nun an, davon zu trinken und wurde bald geheilt. Als er deshalb die Reise nach Buenos Aires fortsetzte, kaufte er eine 2. Kiste, erkrankte nach

---

1) Vielleicht ist die verhältnismäßig große Menge von frischen usw. Gemüsen, Früchten und Kartoffeln, welche nicht unwahrscheinlich überhaupt nötig ist, um auf die Krankheit einen Einfluß zu üben, die Ursache des Unterschiedes zwischen den oben besprochenen Erfahrungen bezüglich der norwegischen Krankheit und dem Versuche mit Gemüsen, welche Hulshoff Pol auf Java angestellt hat (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910. Beih. 3). Wenn er trotz einer täglichen Extraration von 300 g gekochter und ungekochter „Gemüse" unter 86 Irrsinnigen 16 Beriberifälle (18,6 Proz.) eintreten sah, würden vielleicht noch größere Rationen bessere Resultate ergeben haben. (Unter 58 Irrsinnigen, die als Kontrolle dienten, erkrankten 19, d. i. 32,7 Proz., unter 78, deren Pavillons — um die mögliche Bedeutung des Ungeziefers zu studieren — desinfiziert wurden, 33, d. h. 42 Proz.).

einigen Wochen aufs neue, trank wieder Bier und wurde abermals geheilt. Ferner kam vor einigen Jahren ein von Beriberi befallenes Schiff in einem norwegischen Hafen an. Von der erkrankten Mannschaft waren einige Temperenzler, andere nicht. Die letzteren folgten der Sitte vieler Seeleute, kauften eine Menge Bier und waren oft in beduseltem Zustande zu sehen. Sie erholten sich schnell, die Temperenzler dagegen, die kein Bier tranken, nicht. Nicht unwahrscheinlich sind diese Ereignisse auf eine Wirkung der Bierhefe bzw. ihrer Stoffwechselprodukte — im Sinne der Schaumannschen Hefeversuche zurückzuführen. — Auch sei erwähnt, daß eine von Beriberi befallene Schiffsmannschaft auf der Vorbeifahrt an den Tristan d'Acunha-Inseln (zwischen der Südspitze Amerikas und Afrikas) von einem Boote eine Menge Eier (und einige Hühner) überlassen erhielt. Die Mannschaft fing jetzt an täglich 2—3 Eier pro Person zu essen, und als das Schiff in der Kapstadt ankam, waren alle mit Ausnahme eines Matrosen geheilt; auch der letztere war aber viel besser geworden. Dies erinnert an die antineuritische Wirkung des Eidotters auf die Geflügelpolyneuritis, welche Eijkman und später andere Forscher festgestellt haben.

Auch ist zu erwähnen, daß die Seeleute hin und wieder Hafergraupen eine Schutzwirkung zuschreiben. Da dies mit Versuchen stimmt, welche ich vor Jahren an Tauben festgestellt habe, sprach die norwegische Regierung in ihrem erwähnten Ersuchen an Hulshoff Pol den Wunsch aus, auch mit diesem Nahrungsmittel Versuche an Menschen anstellen zu lassen. Auch dieser Wunsch wurde mit der größten Liebenswürdigkeit erfüllt, und zwar führten die Versuche zu dem Ergebnisse, daß man mittels der Graupen — um Hulshoff Pol zu zitieren — „in den meisten Fällen ein günstiges Resultat erzielen kann". Jedoch muß man „reichliche Mengen, d. h. 125 g Graupen 3mal täglich" (als Brei gekocht) verwenden. Auch bezüglich dieses Nahrungsmittels hebt jedoch Hulshoff Pol hervor, daß für prophylaktische Zwecke viel kleinere Mengen nötig sind, und daß sich dies vor allem auf Europäer bezieht.

Diese Versuche wurden erstens mit 14 Beriberikranken angestellt, welche erst einige Zeit Erbsen und dann, als die letzteren alle waren, Hafergraupen erhielten. Von denselben wurden 5 geheilt oder fast geheilt und 6 gebessert; 2 wurden schlimmer und 1 Fall verblieb stationär. Zweitens erhielten 20 Beriberikranke während des Versuches nur Hafergraupen, aber keine Erbsen. 1 von ihnen wurde geheilt oder fast geheilt, 17 wurden gebessert, 2 aber verschlimmert. Vergleicht man diese Resultate mit den früher besprochenen, welche mittels Erbsen erzielt wurden, so sind die letzteren, wie Hulshoff Pol hervorhebt, als Heilmittel vorzuziehen; jedoch fügt er hinzu, daß er den Eindruck habe, daß die Eingeborenen die Graupen besser vertragen.

Bevor ich schließe, möchte ich nochmals hervorheben, daß die norwegische Krankheit während der späteren (etwa 3) Jahren sehr selten geworden ist. Es ist indessen zurzeit nicht möglich, die Ursachen dieser Abnahme endgültig festzustellen. Erstens ist es nämlich sehr wahrscheinlich, daß die norwegische Schiffahrt auf tropischen Gewässern während des Krieges beträchtlich abgenommen hat; dies läßt sich aber zurzeit nicht ziffernmäßig nachweisen. Zweitens ist bisher keine neue Speiserolle von Belang vorschriftsmäßig verordnet worden. Statt solcher Vorschriften hat indessen das norwegische Regierungsbureau für Schiffahrt, zum Teil infolge der oben dargestellten Gesichtspunkte, gewisse Ratschläge veröffentlicht, welche unter anderem veranlaßt haben, daß die Reedereien und Kapitäne ein zunehmendes Gewicht auf eine Verprovian-

tierung mit hartem Brot und mit frischen Kartoffeln und Gemüsen gelegt haben, während umgekehrt Büchsenfleisch seltener als früher verabreicht wird. Hierzu kommt — und dies ist vorschriftsmäßig — eine häufige Besichtigung des Proviantes, um verdorbenen Nahrungsmitteln zu entgehen. Natürlich ist auch diese Vorschrift von Bedeutung, indem dergleichen Nahrungsmittel teils die oben erwähnte Eßlust herabsetzen, teils der Verdauung und dadurch auch der Assimilation der antineuritischen Stoffe schädlich sein können.

Aber, wie gesagt, wie viel jeder dieser Faktoren zur Beschränkung der Krankheit beigetragen haben kann, läßt sich zurzeit nicht entziffern.

Auch sonst gibt es aber Fragen, welche sich auf die norwegische Beriberi beziehen, und welche sich zurzeit nicht beantworten lassen. So erwähne ich, daß es bisweilen vorkommt, daß die Krankheit schon innerhalb weniger Tage nach Abfahrt von einem Hafen ausbricht, wo die Mannschaft z. B. während einer Woche täglich reichliches frisches Fleisch, reichlich frische Kartoffeln, Gemüsen und Früchte nebst gutem Brot erhalten hat. Zwar waren diese Schiffe immer vor dem Ausbruche der Krankheit während langer Zeit in Tropenfahrt, und die Nahrung der Mannschaften war monatelang, wenn auch mit kurzen Unterbrechungen, von der früher besprochenen mangelhaften Qualität. Aber weshalb brach die Krankheit eben aus, nachdem die Mannschaften in den besagten Häfen speziell vielseitige Nahrung erhalten hatten? Diese Ereignisse erinnern zwar an die Ausführungen Eijkmans, welcher ein paar Fälle von Polyneuritis bei Hühnern erwähnt, die erst ausbrach, als die Tiere nach vorangehendem Hungern ein paar Tage mit antineuritischer Nahrung gefüttert waren. „Es macht den Eindruck“, sagt Eijkman, „als wirke die erneute Nahrungszufuhr wie ein Anstoß, der das infolge des Hungerns labil gewordene Gleichgewicht stört“ [1]). Die hier besprochenen Mannschaften hatten jedoch nicht im gewöhnlichen Sinne gehungert; auch kamen Fälle vor, wo nicht nur einer oder ein paar, sondern mehrere der Mannschaft innerhalb kurzer Zeit nach Verlassen des betreffenden Hafens befallen wurden.

Ferner bin ich sehr im Zweifel, wie folgender Fall zu erklären ist. 1914 beobachtete Dr. Thjötta [2]), der als Arzt an einer norwegischen Walfängerexpedition in Angola, Südwestafrika, teilnahm, 10 Fälle einer Krankheit, welche in jeder Beziehung wie eine Beriberi verlief (Herzschwäche, Hautanästhesie und andere Symptome einer Polyneuritis). Und doch bestand die Nahrung aus frischem Fleisch, frischem Weißkohl, frischen Kartoffeln und Tomaten, Erbsen, Bohnen, eingemachten Beeren und ähnlichem. (Ob das Brot aus feinem Weizenmehl gebacken wurde, wird nicht erwähnt; auch sonst wird die Qualität desselben nicht besprochen.) Thjötta ist deshalb geneigt, anzunehmen, daß hin und wieder eine epidemische Krankheit vorkommen kann, welche zwar unter dem Bilde der Beriberi verläuft, aber sich ätiologisch dadurch von derselben unterscheidet, daß sie durch irgendeine Infektion verursacht wird. Denselben Gedanken hat neulich auch Manson ausgesprochen. Ist nun

1) Virch. Arch. Bd. 222. 1916. Eijkmans Ausführungen beziehen sich auf das früher erwähnte, von Chamberlain, Bloombergh und Kilbourne erst nachgewiesene Entstehen der Polyneuritis gallinarum nach gänzlichem Hungern. Ich möchte hier die Bemerkung einschalten, daß diese Polyneuritis auch vom Gesichtspunkte der antineuritischen Stoffe zu erklären ist. Wenn den Tieren überhaupt keine Nahrung verabreicht wird, erhalten sie auch keinen dieser Stoffe.

2) Tidsskr. f. d. norske lageforen. 1915.

diese — auch früher befürwortete — Ansicht richtig? Im obenstehenden Falle wird dieselbe durch die Nahrung der Erkrankten gestützt. Indessen hatten die Kranken ausdrücklich kein Fieber. Ferner wurde die Heilung — mit Ausnahme der Anästhesien — schnell durch eine Behandlung herbeigeführt, welche in einer speziell wohlschmeckend zubereiteten Nahrung nebst einer vergrößerten Ration von frischen Gemüsen, zum Teil auch Bananen, Apfelsinen und Papain, bestand. (Außerdem wurde Eisen, Arsen und Strychnin verabreicht.)

Schließlich ist noch zu erwähnen, daß ich mir bisher kein Urteil habe darüber bilden können, weshalb die Krankheit fast immer, wenn auch, wie früher besprochen, nicht ausschließlich, unter dem Bilde der hydropischen Beriberi verläuft. Diese Frage ist um so schwieriger, weil die Fälle von Beriberi der New-Foundländer, welche ich, wie erwähnt, persönlich gesehen habe, durchgehend der atrophischen Form waren.

Rückblick.

Zufolge der oben gegebenen Darstellung verläuft die Beriberi auf norwegischen Schiffen, mit wenigen Ausnahmen wie die sogenannte hydropische Beriberi der Tropen und Japans. Sie tritt, ebenfalls mit wenigen Ausnahmen, auf Segelschiffen auf langen Reisen auf und wurde erst von Mitte der 90er Jahre häufig.

Diese Häufigkeit fiel mit einer 3-fachen Veränderung der Schiffskost auf langen Reisen zeitlich zusammen. Von 1894 an wurde nämlich 1) das früher verabreichte Salzfleisch zum Teil durch Büchsenfleisch ersetzt; 2) wurden die wöchentlichen Rationen von Erbsen stark reduziert; 3) wurde statt des früher verabreichten harten Brotes weiches Brot verordnet, welches gewöhnlich aus feinem Weizenmehl, und zwar oft ohne oder mit schlechter Hefe und nicht selten von ungeübten Schiffsköchen gebacken worden ist.

Jede dieser Veränderungen für sich verursachte eine Reduktion des Gehaltes der Nahrung an antineuritischen Stoffen. So läßt es sich mittels Tierversuche nachweisen, daß diese Stoffe im Büchsenfleisch durch das starke Kochen, welches zur Sterilisation desselben nötig ist, zerstört werden. Ferner hat Hulshoff Pol auf Ersuchen der norwegischen Regierung festgestellt, daß Erbsen einen bedeutenden heilenden Einfluß auf die Beriberi der Eingeborenen Javas ausüben. Schließlich zeigen Beobachtungen über Beriberi unter den Einwohnern New-Foundlands, daß feines Weizenmehl für den Ausbruch der Krankheit gefährlich ist. Hierzu kommt, daß auf norwegischen Schiffen vor 1894 teils harte, im Lande selbst gebackene Schiffszwiebacke verwendet wurden, welche aus grobem, 3—4 Proz. Kleie enthaltendem Roggenmehl zubereitet waren, und daß selbst Brot aus feinem Roggenmehl, wenn an Tauben verfüttert, durchgehend mehr antineuritisch, als Brot aus feinem Weizenmehl wirkt. Teils verwendeten die norwegischen Schiffe vor 1894 hartes Brot aus anderen Ländern. Ueber dasselbe ist zwar sonst nichts bekannt, dagegen hat sich ergeben, daß das auf englischen Schiffen täglich verwendete harte Weizenbrot aus kleiehaltigem Mehl dargestellt ist. Kommt hierzu, daß auf den englischen Schiffen nicht oder sehr selten Büchsenfleisch, aber mehrere Male die Woche Erbsen verabreicht werden, so erklärt dies, daß die Krankheit auf englischen Schiffen sehr selten ist. Diese Seltenheit ist ferner ein Beweis für die Annahme, daß die Krankheit, wenigstens mit wenigen Ausnahmen, nicht infektiöser Art ist.

Die Krankheit wird ferner zufolge norwegischer Erfahrungen oft durch frische Gemüse, Kartoffeln und Früchte gebessert, bzw. geheilt. Jedoch ist die Wirkung nicht sicher, welcher Umstand wahrscheinlich einem geringen Gehalt dieser Nahrungsmittel an antineuritischen Stoffen zuzuschreiben ist. —

Es liegen einige Fälle vor, wo Heilung nach Bier und nach Eiern eintrat, und welche an die von Schaumann u. a. festgestellte antineuritische Wirkung von Hefe und an die entsprechende von Eijkman u. a. beschriebene Wirkung des Eidotters erinnern. — Bezüglich andererer Nahrungsmittel hat Hulshoff Pol zufolge des erwähnten Ersuchens der norwegischen Regierung auch mit Hafergraupen Heilversuche an beriberikranken Eingeborenen Javas angestellt. Auch diese Versuche ergaben günstige Resultate; jedoch waren reichliche Mengen nötig, und die Graupen wirkten nicht so günstig wie Erbsen.

Noch stehen jedoch verschiedene Fragen offen. So entzieht es sich zurzeit einer Entscheidung, weshalb die Krankheit während der letzten Jahre selten geworden ist. Auch kommen Fälle vor, wo ein Schiff schon innerhalb weniger Tage nach Verlassen eines Hafens befallen wird, wo reichlich von frischem Proviant verabreicht wurde. Auch ist eine kleine Epidemie unter Walfängern beschrieben, welche die ganze Zeit vielseitigen frischen Proviant hatten. Dieser Fall läßt die Frage offen, ob vielleicht bisweilen eine Infektion eine mit der Beriberi symptomatologisch identische Krankheit hervorrufen kann.

Schließlich ist es eine offene Frage, weshalb die Krankheit fast immer unter dem Bilde der hydropischen, und nur selten als atrophische Beriberi verläuft. (G. C.)

Ueber spezifische Adsorption von Bakterien.

[Aus dem k. u. k. bakteriologischen Feldlaboratorium No. 79 in Tarnów.]

Von Dr. **Philipp Eisenberg**,

k. k. Landsturm-Oberarzt, Vorstand des Laboratoriums.

Die Adsorption der Bakterien hat, trotz ihrer unbestreitbaren Bedeutung, bisher in der bakteriologischen Literatur nur wenige Bearbeiter gefunden, und auch diese (Wiechowski, Kuhn, Kuhn und Heck, Kraus und Barbaró, Salus, Strell) haben vorwiegend praktischen Anwendungen ihr Augenmerk zugewendet.

Vorliegende Untersuchungen, im Sommer 1916 in Angriff genommen und wegen äußerer Verhältnisse erst im Sommer 1917 zum Abschluß gebracht, hatten zum Ausgangspunkt die von mir vor 5 Jahren publizierte Beobachtung, daß bei der von mir angegebenen Negativdarstellung von Bakterien mittels Cyanochin grampositive Arten einen dunklen Hof von angehäuftem Farbstoff um sich herum aufweisen, während ein solcher an gramnegativen Bakterien kaum andeutungsweise zu sehen ist. Diese Erscheinung, die auch im Tusche- und Kollargolbild vorhanden ist und die ich damals mit dem Nichts präjudizierenden Namen der „Attraktion" bezeichnet habe, legte die Vermutung nahe, daß die adsorptiven Eigenschaften der Grampositiven und Gramnegativen beträchtliche Unterschiede aufweisen dürften, eine Vermutung, die durch die vorliegenden Ergebnisse tatsächlich weitgehend bestätigt wurde. Das damit aufgerollte Problem der Spezifität der Bakterienadsorption umfaßt 2 Teilfragen, und zwar: 1) Wird ein und dasselbe Bakterium von verschiedenen Adsorbentien in gleichem Maße adsorbiert? 2) Adsorbiert ein Adsorbens verschiedene Bakterienarten in gleicher Weise? Der Beantwortung dieser Fragen sind folgende Untersuchungen gewidmet.

Wenn man nach allgemein üblichem Vorgehen eine kleine Menge eines Adsorbens (etwa Tierkohle) mit einer Farbstofflösung in einer mit eingeschliffenem Glasstöpsel verschlossenen Flasche einige Minuten lang schüttelt und sodann durch Filtration oder Zentrifugieren die suspendierten Kohleteilchen von der Flüssigkeit trennt, so wird man einen mehr oder weniger beträchtlichen Adsorptionseffekt an der Entfärbung der Farblösung feststellen können. Von der Größe dieses Effektes mag folgendes wirkliche Beispiel eine Vorstellung geben: 1 g Tierkohle (der Prager Medikamentendirektion) wird mit 100 ccm einer 1-prom. Kristallviolettlösung 3 Minuten lang geschüttelt. Die abfiltrierte Flüssigkeit

erscheint wasserklar und farblos, es ist also 0,1 g des Farbstoffs glatt adsorbiert worden. Wird die auf dem Filter zurückgebliebene Kohle neuerlich mit 100 ccm 1-prom. Farblösung geschüttelt, so erfolgt wiederum prompte Entfärbung. Bei einer dritten ebensolchen Manipulation ist dieselbe Tierkohle nicht mehr imstande, die zugesetzten 100 ccm Farblösung wieder vollständig zu entfärben, sondern die nach stattgehabter Adsorption abfiltrierte Flüssigkeit hat den Farbenton einer Kristallviolettlösung von $^1/_{4000}$; es ist also von dem dargebotenen 0,1 g Farbstoff nur noch 0,075 adsorbiert worden — im ganzen Versuch also 0,275, eine gewiß respektable Farbstoffmenge.

Wird in ähnlicher Weise statt einer Farblösung eine Bakterienaufschwemmung mit Tierkohle oder einem anderen Adsorbens geschüttelt und dann durch ein angefeuchtetes Filter geschickt, so gibt sich der Adsorptionseffekt sichtbar durch eine Klärung der Aufschwemmung eventuell bis zu vollständiger Wasserklarheit des Filtrats kund. Will man die Sache genauer verfolgen, so kann man durch mikroskopische Nachschau das Abnehmen der Bakterienzahl bzw. ihr vollständiges Verschwinden aus der Flüssigkeit feststellen. Eine genauere quantitative Abschätzung des Adsorptionseffektes wird durch die kulturelle Keimzählung ermöglicht, indem man durch Aussaat abgestufter Flüssigkeitsmengen auf die Oberfläche von (vorgetrockneten) Agarplatten den Keimgehalt der Flüssigkeit vor und nach der Adsorption konstatiert.

Beide Methoden, die makroskopische (turbidometrische), ebenso wie die kulturelle, weisen neben Vorteilen unbestreitbare Mängel auf. Bei der makroskopischen wird die Bequemlichkeit durch Mangel an Feinheit kompensiert, indem noch relativ beträchtliche Keimkonzentrationen kaum mehr merkliche Spuren von Opaleszenz der Flüssigkeit bewirken und so dem Nachweis sich entziehen. Trotzdem genügt sie für viele Fälle. Die viel empfindlichere kulturelle Methode ist leider ebenfalls vom Vorwurf der Ungenauigkeit nicht ganz freizusprechen. Anläßlich der Methodik von Wasser- und Stuhluntersuchungen sowie von bakteriziden (Serum- und Desinfektions-)Versuchen ist bereits von vielen Autoren darauf hingewiesen worden.

In meinen Versuchen wurde immer eine und dieselbe Oese (das voll ausgebauchte Tröpfchen faßt ca. 6 mg) der unverdünnten oder entsprechend verdünnten Flüssigkeit auf die Oberfläche einer vorgetrockneten Agarplatte gebracht und hier mittels eines Drigalski-Glasspatels gleichmäßig ausgebreitet. Die gebrauchten Verdünnungen betrugen je nach Bedarf $^1/_{160}$ bzw. $^1/_{25000}$ und wurden in der Weise hergestellt, daß eine volle Oese der unverdünnten Flüssigkeit in 1 ccm steriler isotonischer NaCl-Lösung gebracht und hier gut durchgemischt wurde. Im Bedarfsfalle diente die dermaßen hergestellte erste Verdünnung als Ausgangspunkt für die Wiederholung der Prozedur, wodurch die zweite Verdünnung ($^1/_{160} \cdot {}^1/_{160}$ = ca. $^1/_{25000}$) erhalten wurde. Von beiden Verdünnungen gelangte immer je eine volle Oese zur Aussaat. Es gelang auf diese Weise in den meisten Fällen die Keimzählung oder wenigstens Keimschätzung durchzuführen, wie sie für unsere Zwecke nötig war. Zu jeder einzelnen Keimzahlbestimmung wurden 2 Agarplatten verwendet. Der makroskopische Trübungsgrad der Flüssigkeit war ein Wegweiser dafür, welche Konzentration auszusäen war. Von trüben Flüssigkeiten wurde die zweite Verdünnung (mit III bezeichnet in den Versuchsprotokollen), von schwach trüben die erste (mit II bezeichnet), oder die erste und zweite (II + III), von fast klaren die erste und die

unverdünnte Flüssigkeit (mit I bezeichnet), von ganz klaren nur die letztere verwendet. Trotz dieser Vorsicht erhält man zuweilen Platten, die mit Kolonien zu dicht besät sind, als daß man sie auszählen könnte (auch nur approximativ) und man muß bei solchen Platten mit Kolonienzahlen über 10000 sich mit einer groben Schätzung begnügen.

Auch noch eine andere Fehlerquelle bedingt, daß nur Platten mit Kolonienzahlen bis 1000 (am besten aber solche bis 200) zur Keimzählung gut zu verwenden sind. Es sind dies Konkurrenzerscheinungen an zu dicht bewachsenen Platten, die es bedingen, daß infolge der Konkurrenzhemmung eine Anzahl von Keimen keine makroskopisch sichtbaren Kolonien aufgehen läßt, wodurch natürlich niedrigere Keimzahlen vorgetäuscht werden. Wenn man z. B. von ein und derselben Flüssigkeit I und II oder II und III auf 2 Platten aussät, so stehen die resultierenden Keimzahlen nur sehr selten in dem theoretisch zu postulierenden Verhältnis von 160 : 1 — meistens bekommt man Zahlenverhältnisse von 5 : 1 bis zu 100 : 1 variierend je nach der Bakterienart und sonstigen Nebenumständen, also sehr beträchtliche Keimzahlreduktionen. Nicht zu dicht mit Kolonien besetzte Platten bieten auch den Vorteil, daß die Reinheit der Aussaat besser kontrolliert werden kann, was bei der Oberflächenaussaat erwünscht ist. Die Oberflächenaussaat wurde der bis jetzt meist üblichen Methode der Aussaat in verflüssigten Agar mit darauffolgendem Plattenguß vorgezogen, da die Keimzählung und Kontrolle der Kolonien auf diese Weise leichter erfolgt und die Schädigung der Keime beim Plattenguß vermieden wird.

Die Adsorptionseffekte, die man bei Verwendung von guten Adsorbentien auf diese Weise feststellen kann, sind unter Umständen sehr beträchtliche. Stark getrübte Bakterienaufschwemmungen werden vollkommen wasserklar, und Abwässer, deren Keimzahl Milliarden im Kubikzentimeter beträgt, werden durch Adsorption fast keimfrei. Auf dieses „fast" möchte ich bei der Beurteilung der praktischen Verwendung der Entkeimung durch Adsorption einen besonderen Nachdruck legen. Die Adsorptionskurve ist bekanntlich eine Asymptote, d. h. es kommt auch bei Verwendung großer Mengen des Adsorbens (und unveränderter Konzentration des Adsorbendums) nie zu einer wirklich vollständigen Adsorption, sondern es werden mit steigender Menge des Adsorbens die übrig bleibenden freien Reste des Adsorbendums immer kleiner, ohne jedoch gleich Null zu werden. Man muß also damit rechnen, daß auch bei der Adsorption von Bakterien die frei suspendierten Keime desto spärlicher werden, je größere Mengen (Konzentrationen) des Adsorbens verwendet wurden, daß aber auch bei weit getriebener Adsorption vereinzelte Keime noch frei bleiben können, deren Anwesenheit durch Aussaat größerer Flüssigkeitsmengen noch nachgewiesen werden kann. So kann z. B. eine Aufschwemmung durch Tierkohle scheinbar vollständig entkeimt erscheinen, wenn 1 Oese zur Aussaat gelangt, und trotzdem können bei Aussaat von 10 Oesen noch vereinzelte Keime darin aufgefunden werden. Es soll damit natürlich nicht die Zulässigkeit der Trinkwasserentkeimung durch Adsorption, wie sie von Kraus und Barbará sowie von Strell befürwortet wird, überhaupt in Abrede gestellt werden. Die praktische Hygiene kann nur selten sich auf „absolute" Erfolge versteifen, sie muß nur zu oft sich mit praktisch erreichbaren Möglichkeiten begnügen. Ebensowenig, wie sie auf chemische Entkeimung verzichtet, wenn auch dieselbe sehr oft unter den Bedingungen der Praxis keine vollständige Abtötung sämtlicher anwesender Keime

erreicht, wird sie von der Adsorptionsentkeimung dasselbe verlangen dürfen. Unter schwierigen Umständen (z. B. im Felde, in Ermangelung sicherer Behelfe) wird sie diese Methode gelten lassen, nur muß sie sich dessen bewußt bleiben, daß vereinzelte Keime (und zwar, wie später gezeigt, gerade vom epidemiologischen Standpunkt wichtige Erregerarten) der Adsorption entschlüpfen können.

Was die verschiedenen Adsorbentien betrifft, so haben meine Versuche in Uebereinstimmung mit den sonstigen bisherigen Erfahrungen über Adsorption ergeben, daß alle bisher geprüften Bakterien in verschiedenem Grade zu adsorbieren imstande sind. Wie auch sonst überhaupt, scheint also auch bei den Bakterien die chemische Natur des Adsorbens nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, während ihre physikalische Beschaffenheit, und zwar die Größe der Oberflächenentfaltung (der Dispersitätsgrad), den Grad der Adsorption in ausschlaggebender Weise beeinflußt. Vergleicht man also Substanzen auf ihre Adsorptionskraft gegenüber Bakterien, indem man die geringste Menge bestimmt, die nötig ist, um einen bestimmenden Adsorptionseffekt zu erzielen, so bekommt man ziemlich stark differierende Zahlen. So z. B. braucht man, um von einer bestimmten Staphylokokkenaufschwemmung mehr als 99 Proz. der Keime zu adsorbieren, in 6 ccm Gesamtvolumen: 8 mg Tierkohle, 12 mg Bolus, 9 mg Kieselgur, 225 mg Flußspat, 128 mg $CaCo_3$, 25 mg gepulverten Abest. Ein wirklich adäquates Maß der Adsorptionskraft wäre demnach wahrscheinlich der Dispersitätsgrad der verschiedenen Substanzen, d. h. die spezifische Oberfläche pro Gewichtseinheit. Dafür spricht die Tatsache, daß bei ein und demselben chemischen Stoff die Feinheit der Verteilung seiner verschiedenen Proben im oben dargelegten Sinne die Adsorptionskraft beeinflußt, daß also z. B. die äußerst feine Tierkohle der Medikamenten-Direktion in Prag Bakterien viel besser adsorbiert, als eine gröbere Handelssorte.

Von der Verschiedenheit der mit Erfolg geprüften Substanzen gebe folgende Zusammenstellung Zeugnis:

Tierkohle (der Prager Medikamenten-Direktion sowie Knochenkohle des Drogenhandels), Bolus alba sterilisiert (Merck), Kieselgur geglüht Kahlbaum), Kaolin, grünliche Tonerde der Firma Wilhelm Adler in Karlsbad, Talk, Meerschaum, Os sepiae gepulvert, Asbest gepulvert (Kahlbaum), Radix Liquiritiae gepulvert, Gummigutt gepulvert, Schmirgel, Wandfarbe Violett, Wandfarbe Lila, Wandfarbe Pariser Schwarz, Alizarin (Merck), Indigo, Minium Pb_3O_4 (Kahlbaum und Drogenhandel), Braunstein MnO_2, Schlemmkreide $CaCO_3$, Zinkoxyd ZnO, Wismutoxydnitrat $Bi(OH)_2NO_3$.

Schwefelblüten, Metazinnsäure $Sn(OH)_2$ (Kahlbaum), Berlinerblau $K_2Fe_2(FeCy_6)_3$, Baryumsulfat $BaSo_4$ (Merck), Zinnober, Antimonpentasulfid Sb_2S_5, Mastix, Acetanilid (Kahlbaum), Salol, Vioform (Jodchloroxychinolin), Naphthalin, β-Naphtol, β-Naphtylamin (Kahlbaum), Terpinhydrat (Kahlbaum), Dimethylparamidoazobenzol, Carbazol (Kahlbaum), o-Nitranilin (Kahlbaum), Benzalanilin (Kahlbaum), m-Dinitrobenzol (Kahlbaum), salizylsaures β-Naphtyl (Kahlbaum), Cetylalkohol (Merck), Nutrose (Natriumkaseinat, Farbenfabrik vormals Bayer & Co., Elberfeld), Aleuronat (Merck), Mykodermin (Trockenhefepräparat von J. Blaes & Co., Lindau), Zellulose (als Filtrierpapier und als entfettete Watte) — zusammen 50 verschiedene Substanzen.

Besondere Beachtung verdienen die zwei letztgenannten Substanzen, weil sie bekanntlich öfters zum Filtrieren bakterienhaltiger Flüssigkeiten benutzt werden. In meinen Versuchen wurden meist die Versuchsflüssigkeiten nach stattgehabter Adsorption durch ein angefeuchtetes Papierfilter geschickt, um sie vom suspendierten Adsorbens zu befreien. Besondere Kontrollversuche ergaben, daß bereits bei diesem einfachen Vorgang 25—75 Proz. der Bakterien zurückgehalten werden; wird die Bakterienaufschwemmung mit einer größeren Menge fein zerkleinerten Filtrierpapiers oder fein zerzupfter Watte durchgeschüttelt, so ist der

Adsorptionseffekt ein viel vollkommenere. Um ein reines Bild der Adsorptionskraft der verschiedenen Sustanzen zu erlangen, wurde in den Versuchen immer die Kontrollflüssigkeit (ohne Adsorbens) ebenfalls geschüttelt (meist 15 Minuten lang) und sodann filtriert und die Adsorptionsverluste des Keimgehalts auf diese filtrierte Kontrollflüssigkeit bezogen. Welche Rolle beim Filtrationsprozeß neben der Adsorption seitens des Filtermaterials noch die rein mechanische Permeabilitätshemmung durch das zurückgehaltene Adsorbens + Bakterien spielt, ist schwer genauer zu eruieren. Daß eine solche vorhanden ist, zeigt die Beobachtung, daß zu Ende des Filtrationsprozesses die Flüssigkeit klarer durchläuft, als zu Anfang. Eine Beurteilung des Adsorptionseffektes an unfiltrierten Versuchsflüssigkeiten ist schwierig und unsicher. Wo stärkere Adsorption erfolgt, beobachtet man zwar gewöhnlich eine Zusammenballung der suspendierten Adsorbensteilchen, die die Sedimentierung stark beschleunigt und die Flüssigkeit klärt, bei schwächerer Adsorption und manchen Adsorbentien (Bolus, $BaSO_4$) ist aber diese Sedimentierung mangelhaft, und man bleibt im Zweifel, ob die beobachtete Trübung auf noch suspendierte Adsorbensteilchen oder auf von der Adsorption verschonte Bakterien zu beziehen ist. Die Ausschaltung der suspendierten Adsorbensteilchen mit Hilfe der Zentrifuge erwies sich als untunlich, da eine vollständige Klärung schwer zu erreichen ist und viele nicht adsorbierte Bakterien dabei mit zu Boden gerissen werden.

Bei der kulturellen Prüfung des Adsorptionseffektes ist noch ein anderes Postulat zu berücksichtigen. Es muß nämlich verlangt werden, daß das Adsorbens auf die geprüfte Bakterienart keinerlei schädigende Wirkung ausübt, da sonst diese durch Abnahme der übrigbleibenden Keimzahl eine Adsorption vortäuschen könnte. Wenngleich zu den Versuchen ausschließlich wasserunlösliche oder schwer lösliche Substanzen herangezogen wurden, konnten bei einer Reihe von ihnen derartige bakterizide Wirkungen beobachtet werden, so bei Mastix, Metazinnsäure, Wismutnitrat, Zinkoxyd, Braunstein, Vioform, Wandfarbe Lila, Antimonpentasulfid, β-Naphtol, o-Nitranilin, Benzalanilin, m-Dinitrobenzol. Am empfindlichsten erwies sich wie auch sonst vielfach Cholera. Als plausibelste Erklärung für diese Wirksamkeit unlöslicher oder schwer löslicher Substanzen bietet sich die Annahme, daß auch sogenannte unlösliche Substanzen in Wirklichkeit nur sehr schwer löslich sind, d. h. Spuren in Lösung gehen lassen; wenn nun diese Spuren von einem entsprechenden Substrat, hier vom Bakterienprotoplasma verankert werden, so gehen infolge Gleichgewichtsstörung wieder minimale Mengen in Lösung usw., wobei natürlich durch das Schütteln der innige Kontakt und die Aufnahme gefördert wird.

Die Adsorption ist bekanntlich ein sehr schnell, meist bereits in einigen Minuten ablaufender Vorgang, trotzdem wurde, um ganz sicher eine Endphase zu errreichen, 15 Minuten lang mittels einer improvisierten Schüttelmaschine geschüttelt und dann erst filtriert. Die Adsorption der Bakterien kann durch Anwesenheit anderer adsorbabler Stoffe im Reaktionsmilieu gehemmt werden, so z. B. durch Bouillon, Bakterienextrakte, der Betrag dieser Hemmung ist jedoch ein geringer in Uebereinstimmung mit der Tatsache, daß Adsorbentien meist zu einer Ueberladung mit dem Adsorbendum tendieren, also in unserem Fall sowohl die Bakterien als auch die Eiweißstoffe an sich ziehen unter geringer beiderseitiger Adsorptionsbeeinträchtigung. Die Herabsetzung der Adsorption von Bakterien durch Baryumsulfat, die Natriumzitrat

nach Analogie der von Bordet und Gengou bei anderen Adsorptionen gefundenen Tatsachen bewirken sollte, konnte nicht einwandfrei nachgewiesen worden, da in Anwesenheit von Natriumzitrat das $BaSO_4$ unsere Filter passiert, wodurch die Zuverlässigkeit der Befunde illusorisch gemacht wird.

Ein Versuch mit Kohle, die mit Kristallviolett beladen war (1 g Kohle + ca. 0,25 g Farbstoff) ergab keine wesentliche Differenz der Adsorptionskraft gegenüber ungefärbter Kohle. Anscheinend wird der durch Umhüllung der Kohleteilchen mit Farbstoff bedingte Ausfall der Adsorptionskraft durch die adsorptive Affinität des Farbstoffes zu den Bakterien (die sich durch Farbstoffaufnahme bei der Bakterienfärbung kundgibt) kompensiert.

Theoretisch ist die Tatsache der Adsorption von Bakterien insofern von Interesse, als es sich um Adsorption von organisch geformtem Material handelt, also nicht mehr von Molekülen oder mizellaren Molekülaggregaten, wie sie gewöhnlich als adsorbierte Objekte fungieren. Ob die dabei in Betracht kommenden Grenzphasen als fest-fest oder fest-flüssig oder fest-halbflüssig definiert werden, hängt natürlich von der Vorstellung ab, die man sich vom Aggregatzustand des Bakterienprotoplasmas macht.

Wir haben oben gesehen, daß die verschiedenen Adsorbentien nur mäßige quantitative Unterschiede ihrer Wirksamkeit bieten, und daß dieselben wahrscheinlich auf quantitative Differenzen der Oberflächenentfaltung zurückzuführen sind. Desto prägnanter sind aber die Unterschiede, die verschiedene Bakterienarten in bezug auf ihre Adsorbabilität aufweisen. Der Nachweis dieser Differenzen wurde auf verschiedene Weise versucht. Es konnte geprüft werden, wie groß die Adsorptionsausschläge sind, die gleiche Mengen eines Adsorbens an gleich konzentrierten Aufschwemmungen verschiedener Bakterienarten bewirken. Sodann konnte man versuchen diejenige minimale Menge eines Adsorbens zu bestimmen, die imstande ist, an solchen Aufschwemmungen eine gleich starke Adsorption herbeizuführen. Endlich wurden Adsorptionsversuche an Gemischen verschiedener Bakterienarten angestellt, um aus der Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse Schlüsse auf die differente Adsorbabilität der anwesenden Bakterienarten zu ziehen. Alle drei Wege wurden mit Erfolg beschritten.

Da es zunächst auf die Feststellung des differenten Verhaltens der Grampositiven und Gramnegativen ankam, wurden die Grundversuche mit einer Anzahl von Repräsentativarten beider Gruppen durchgeführt und dann erst die gewonnene Gesetzmäßigkeit an einer größeren Anzahl von Arten auf ihre Allgemeingültigkeit geprüft, ein Verfahren, das sich mir bereits früher in ausgedehnten Desinfektionsversuchen gut bewährt hatte. Als Repräsentativarten fungierten für die Gramnegativen: B. typhi, B. coli, B. pyocyaneum und V. cholerae, für die Grampositiven M. pyogenes und aureus, M. candicans, Bac. tumescens und Sarc. lutea. Die Aufschwemmungen wurden von 16—24-stündigen Schrägagarkulturen in der Weise hergestellt, daß 1 Oese = ca. 6 mg feuchter Bakteriensubstanz in 15 ccm isotonischer NaCl-Lösung suspendiert wurde. Es wurden sodann je 5 ccm dieser Aufschwemmungen mit je 1 vollen Platinspatel Tierkohle (= ca. 15 mg) bzw. Bolus(= ca. 36 mg) in Flaschen mit eingeschliffenem Glasstöpsel 15 Minuten lang geschüttelt, dann durch angefeuchtete Filter geschickt und vom Filtrat bzw. seinen Verdünnungen Aussaaten auf je 2 Agarplatten gemacht, deren Resultat

nach 48-stündiger Bebrütung bei 37° C festgestellt wurde. Die Berechnung der Adsorptionsresultate erfolgte in der Weise, daß alle Werte auf eine 6 mg-Oese filtrierter nicht adsorbierter Aufschwemmung bezogen wurden. Die nach erfolgter Adsorption in einer solchen Oese zurückbleibende Bakterienzahl ergibt, in Prozenten der Kontrolle ausgedrückt, den sogenannten „Adsorptionsrückstand", der als Maßstab der Adsorptionsgröße betrachtet werden kann.

Die Betrachtung der in Tabelle I wiedergegebenen Resultate eines solchen Versuches ergibt folgendes: Summiert man für die Tierkohlereihe die Adsorptionsrückstände der Gramnegativen, so bekommt man 339,41 Proz., im Durchschnitt also 84,85 Proz., für die Grampositiven ergeben sich auf dieselbe Weise 0,52168 Proz. bzw. 0,13042 Proz., also ca. 650mal kleinere Werte. Es bleiben also von den Negativen durchschnittlich 650mal mehr nicht adsorbierte Keime als von den Positiven. Eine analoge Berechnung in der Bolus-Reihe ergibt für die Negativen 478,97 Proz. bzw. 119,74 Proz., für die Positiven 0,90517 Proz. bzw.

Tabelle I.

37. Versuch: Aufschwemmungen der 8 Repräsentativarten, je 5 ccm + 1 Spatel Tierkohle bzw. Bolus 15 Min. lang geschüttelt, dann filtriert und ausgesät. Links oben Trübungsgrad der Filtrate (tr. = trüb, schw. tr. = schwach trüb, kl. = klar) sowie Angabe ob 1 Oese unverdünnten Filtrats (I), der ersten (II) oder zweiten (III) Verdünnung ausgesät wurde. Rechts oben die Keimzahlen der beiden Platten. In der Mitte Keimzahl des unverdünnten Filtrats pro Oese. Unten Adsorptionsrückstand in Prozent der Keimzahl der ursprünglichen Aufschwemmung.

3 I = Aussaat von 3 Oesen unverdünnten Filtrats,
∞ = mehr als 20000 Kolonien auf der Platte.

Bakterienart	Tierkohle, Med.-Dir. 1 Spatel	Bolus M 1 Spatel	Kontrolle, geschüttelt und filtriert
B. typhi	tr. III 62—101 2 037 500 155,24 Proz.	tr. III 39—35 925 000 70,47 Proz.	tr. III 42—63 1 312 500 —
B. coli	schw. tr. III 6—12 225 000 29,51 Proz.	tr. III 80—104 2 300 000 301,64 Proz.	tr III 30—31 762 500 —
B. pyocyaneum	schw. tr. III 4—17 262 500 40,38 Proz.	s. schw. tr. III 3—8 137 500 21,15 Proz.	tr. III 41—11 650 000 —
V. cholerae	tr. III 3—5 100 000 114,28 Proz.	tr. III 3—3 75 000 85,71 Proz.	tr. III 4—3 87 500 —
M. pyogenes	kl. I—II 109—1 109 0,00078 Proz.	kl. I—II 66—0 66 0,00047 Proz.	tr. III 402—721 14 037 500 —
M. candicans	kl. I—II 53—0 53 0,0014 Proz.	kl. I—II 607—10 1600 0,042 Proz.	tr. III 216—91 3 837 500 —
Bac. tumescens	kl. 3 I—I 302—123 123 0,519 Proz.	kl. 3 I—I 440—204 204 0,861 Proz.	schw.tr.I—II ∞-148 23 680 —
Sarc. lutea	kl. I—II 56—0 56 0,0005 Proz.	kl. I—II 185—0 185 0,0017 Proz.	tr. III 241—636 10 962 500 —

0,22629 Proz. Hier bleiben also von den Negativen 540mal mehr Keime von der Adsorption verschont, als von den Positiven. Aber nicht nur in den summarischen Durchschnittszahlen, sondern auch in allen Einzelwerten manifestiert sich der durchgreifende Unterschied der Adsorbabilität beider Gruppen. So finden wir in der Kohlereihe bei den Negativen Werte der Adsorptionsrückstände, die zwischen 29 Proz. und 155 Proz. sich bewegen, bei den Positiven zwischen 0,00078 Proz. und 0,519 Proz. Die Bolusreihe zeigt Schwankungen der Negativen zwischen 21 Proz. und 301 Proz., der Positiven zwischen 0,00047 Proz. und 0,861 Proz., also ebenfalls ganz respektable Unterschiede. Die auffallenden über 100 Proz. hinausgehenden Werte bei den Negativen sind wahrscheinlich nicht etwa auf sog. „negative Adsorption", d. h. Anreicherung des Adsorbendum im Filtrat infolge Repulsion vom Adsorbens weg, sondern meines Erachtens eher auf — leider schwer vermeidbare — Ungenauigkeiten der Versuche zurückzuführen.

Da unsere Fragestellung darauf ausgeht, Differenzen in der Adsorbabilität verschiedener Bakterienarten festzustellen, könnte man der hier geübten Versuchsanordnung und Berechnung den Vorwurf machen, daß sie nicht die Anzahl der adsorbierten Keime, sondern diejenige der freibleibenden bestimmt, also gewissermaßen indirekt auf ihr Ziel losgeht. Dem ist jedoch entgegenzustellen, daß eine direkte Bestimmung der Adsorptionserfolge sich kaum durchführen läßt, da eine Aufschwemmung des Filterrückstandes des Adsorbens in einem gemessenen Flüssig-

Tabelle II.

38. Versuch: Alles wie in Tabelle I nur Versuch und Flußspat und Kieselgur.

Bakterienart	Flußspat 1 Spatel	Kieselgur K 1 Spatel	Kontrolle, geschüttelt und filtriert
B. typhi	tr. III 97—107 2 800 000 41,29 Proz.	tr. III 93—99 2 400 000 38,87 Proz.	tr. III 242—252 6 175 000 —
B. coli	mäß. tr. III 57—49 1 325 000 59,88 Proz.	schw. tr. II 208—242 36 000 1,62 Proz.	tr. III 75--102 2 212 500 —
B. pyocyaneum	schw. tr. II 516—696 96 960 5,10 Proz.	schw. tr. II 387—538 74 000 3,90 Proz.	tr. III 47—108 1 900 000 —
V. cholerae	tr. III 6—5 137 500 84,61 Proz.	tr. III 3—5 100 000 61,54 Proz	tr. III 5—8 162 500 —
M. pyogenes	kl. I—II 1200—18 2880 0,0102 Proz.	kl. I—II ∞—279 44 640 0,158 Proz.	tr. III 900—1360 28 250 000 —
M. candicans	kl. I—II 1330—32 5060 0,202 Proz.	kl. I—II 1408—19 3 040 0,119 Proz.	tr. III 96—107 2 537 500 —
Bac. tumescens	kl. I—II 728—11 1760 0,670 Proz.	kl. I—II 764—11 1760 0,670 Proz.	tr. III 8—13 262 500 —
Sarc. lutea	kl. I—II ?—2 320 0,007 Proz.	kl. I—II ?—3 480 0,011 Proz.	tr. III 302—395 8 737 500 —

keitsquantum mit darauffolgender Aussaat keine Gewähr bieten würde, daß tatsächlich alle Keime von den Adsorbensteilchen losgelöst würden und isolierte Kolonien ergäben. Man muß vielmehr annehmen, daß die Keime mit den Teilchen verklebt bleiben, daß also eventuell mehrere oder viele Keime nur eine Kolonie aufgehen ließen.

Der in Tabelle II wiedergegebene Versuch zeigt, daß zwei andere Adsorbentien — Flußspat und Kieselgur — ebenfalls grampositive Bakterien stärker adsorbieren als gramnegative. Beim Flußspat geben die Positiven als Summe der Adsorptionsrückstände 0,8892 Proz. gegenüber 190,88 Proz., als Durchschnittsrückstand 0,2223 Proz. gegenüber 47,72 Proz. bei den Negativen, also 214mal geringere Rückstände. Bei der Kieselgur ergeben die Positiven 0,958 bzw. 0,239 Proz., die Negativen 105,93 bzw. 26,48 Proz., also 110mal geringere Werte bei den Positiven. Innerhalb der beiden Gruppen sehen wir hier, wie in anderen Versuchen einzelne Individualitäten der Testarten sich kundgeben. Cholera wird schlechter adsorbiert als alle anderen (ebenso zum Teil Typhus), die Sarcine wird von allen Positiven am stärksten adsorbiert. Die geringen Keimzahlen der Cholera erklären sich wohl durch Absterbevorgänge dieses empfindlichen Keimes in der Kochsalzlösung, vielleicht auch infolge des Schüttelns. Die geringen Keimzahlen beim Tumescens finden ihre Erklärung in der Neigung dieser Stäbchen zur Zusammenballung. Regelmäßig findet man auch die Keimzahlen des M. candicans viel geringer als diejenigen des nahe verwandten M. pyogenes — auch hier dürfte eine größere Empfindlichkeit gegenüber Milieuschädlichkeiten mitspielen. Weiter lehrt ein Vergleich der Gesamtresultate mit denen der Tabelle I, daß die Spezifität der Adsorption beim Flußspat und der Kieselgur geringer ist, als bei den klassischen Adsorbentien Tierkohle und Bolus (Differenzen der Positiven und Negativen hier 214- bzw. 110mal, dort 650- bzw. 540mal!). Endlich sei noch die ziemlich gute Uebereinstimmung hervorgehoben, die zwischen den Trübungsgraden der Filtrate und den Beträgen der Adsorptionsrückstände besteht: „trübe“ und „mäßig trübe“ Filtrate geben Werte von 38,87 bis 84,61 Proz., „schwach trübe“ solche von 1,62 bis 5,10 Proz., „klare“ solche von 0,010 bis 0,670 Proz. Das beweist, daß nötigenfalls auch die makroskopische (turbidometrische) Beurteilung spezifische Differenzen der Adsorbabilität approximativ zu schätzen erlaubt.

Während wir bisher bei einer gleichbleibenden Dosis des Adsorbens die verschiedenen Grade der Adsorptionserfolge bei verschiedenen Bakterienarten verfolgt haben, wurde in den folgenden Versuchen eine Wertbemessung dieser Differenzen in der Weise versucht, daß diejenige geringste Menge des Adsorbens ermittelt wurde, welche einen bestimmten Adsorptionserfolg zu bewirken vermag. Als solche „Testadsorption“ wurde diejenige gewählt, welche den Adsorptionsrückstand unter 1 Proz. herabzudrücken imstande ist. Tabelle III, S. 81 gibt den Typus eines derartigen Versuchs.

Wie die Tabelle zeigt, liegt die gesuchte Grenzdosis für Typhus bei 0,016, für Cholera ist sie mit 0,032 noch nicht erreicht, für Staphylokokken bei 0,008 und für Sarcine bei 0,004; wir sehen also die bereits in Tabelle II beobachtete Reihenfolge der Adsorptionsstärke hier wiederkehren. Wenn man für jede gebrauchte Dosis des Adsorbens die 4 Werte der Adsorptionsrückstände in den Vertikalkolonnen zusammenstellt, so wird man in jeder die in Tabelle I und II zutage tretenden spezifischen Differenzen der Grampositiven und -negativen wiederfinden. Auch hier

Tabelle III.

Versuchsanordnung und Bezeichnung wie in Tabelle I. Versuch No. 49. m. tr. = mäßig trüb.

Bak- rienart	Adsorbens: Tierkohle Med.-Dir. und zwar Gramm:					
	0,032	0,016	0,008	0,004	0,002	0
typhi	kl. I—II 23—0 23 0,004 Proz.	kl. I—II 392—2 392 0,068 Proz.	sch. tr. II—III 520—7 175 000 30,43 Proz.	m. tr. II—III 1326—29 725 000 126,09 Proz.	m. tr. II—III 2056—31 775 000 134,78 Proz.	tr. II—III 2300—23 575 000 —
cholerae	m. tr. II—III 221—7 175 000 29,16 Proz.	m. tr. II—III 598—24 600 000 100,00 Proz.	m. tr. II—III 976—13 325 000 54,16 Proz.	m. tr. II—III 844—11 275 000 45,83 Proz.	m. tr. II—III 1345—29 725 000 120,83 Proz.	m. tr. II—III 842—24 600 000 —
pyogenes	kl. I 222—230 221 0,006 Proz.	kl. I 169—196 182 0,005 Proz.	kl. I—II 1820—12 1920 0,052 Proz.	sch. tr. II—III 1472—176 4 400 000 119,73 Proz.	m. tr. II—III 2008—71 1 775 000 48,30 Proz.	tr. II—III 2804—47 3 675 000 —
arc. lutea	kl. I 18—27 22,5 0,0001 Proz.	kl. I 76—97 86,5 0,00045 Proz.	kl. I—II 1250—19 3040 0,0164 Proz.	sch. tr. II—III 181—3 75 000 0,416 Proz.	sch. tr. II—III 516—43 1 075 000 5,972 Proz.	tr. II—III 1618—720 18 000 000 —

finden wir Uebereinstimmung zwischen makroskopisch feststellbarem Trübungsgrad der Filtrate und den Größen der Adsorptionsrückstände.

Der in Tabelle IV wiedergegebene Bolusversuch bestätigt die bisher gefundenen spezifischen Differenzen, nur treten sie hier noch prägnanter hervor.

Tabelle IV.

Versuch 50. Anordnung und Bezeichnungen wie in Tabelle I.

Bak- rienart	Adsorbens: Bolus und zwar Gramm:					
	0,162	0,054	0,018	0,006	0,002	0
typhi	sch. tr. II—III 165—4 100 000 30,77 Proz.	m. tr. II—III 539—8 200 000 67,54 Proz.	m. tr. II—III 998—25 625 000 192,31 Proz.	m. tr. II—III 502—9 225 000 69,23 Proz.	m. tr. II—III 756—11 275 000 84,61 Proz.	tr. II—III 1392—13 325 000 —
cholerae	sch. tr. II—III 127—7 175 000 175,00 Proz.	m. tr. II—III 147—2 50 000 50,00 Proz.	m. tr. II—III 195—5 125 000 125,00 Proz.	m. tr. II—III 214—7 175 000 175,00 Proz.	m. tr. II—III 114—2 50 000 50,00 Proz.	tr. II—III 104—11 100 000 —
pyogenes	kl. I—II 735—11 1760 0,083 Proz.	kl. I—II 1352—10 1600 0,075 Proz.	kl. I—II 1760—29 4640 0,214 Proz.	f. kl. I—II c. 10 000—195 31 200 1,471 Proz.	sch. tr. II—III 768—85 2 125 000 100,00 Proz.	tr. II—III 2120—85 2 125 000 —
arc. lutea	kl. I—II 11—0 11 0,0007 Proz.	kl. I—II 233—1 233 0,015 Proz.	kl. I—II 176—0 176 0,011 Proz.	kl. I—II 178—3 178 0,011 Proz.	kl. I—II 114—0 114 0,007 Proz.	tr. II—III 1352—64 1 600 000 —

Die Grenze der „Testadsorption“ ist hier für Typhus und Cholera mit 0,162 noch nicht erreicht, für Staphylokokken liegt sie zwischen 0,006 und 0,018, für Sarcine liegt sie unterhalb 0,002, Typhus und Cholera erfordern also für den gleichen Adsorptionserfolg mehr als 81mal (= 3^4) soviel Bolus wie Sarcine. Auch hier ergibt die Zusammenstel-

lung der Adsorptionsrückstände in jeder Vertikalkolonne (mit Ausnahme derjenigen der Kontrollen) die bekannte gramspezifische Differenz.

Aehnliche Verhältnisse bieten die Versuchsreihen mit Kieselgur (Tabelle V), Flußspat (Tabelle VI) und Asbest (Tabelle VII).

Tabelle V.

Versuch 52. Anordnung und Bezeichnungen wie in Tabelle I.

Bakterienart	Adsorbens: Kieselgur K und zwar Gramm:					
	0,243	0,081	0,027	0,009	0,003	0
B. typhi	sch. tr. II—III 400—3 75 000 2,75 Proz.	m. tr. II—III c. 2000—22 550 000 20,18 Proz.	tr. II—III c. 2000—55 1 375 000 50,45 Proz.	tr. II—III c. 2000—32 800 000 29,35 Proz.	tr. II—III c. 2000—35 875 000 32,11 Proz.	tr. II—III c. 4000—109 2 725 000 —
V. cholerae	sch. tr. II—III 400—5 125 000 11,36 Proz.	sch. tr. II—III 400—3 75 000 6,82 Proz.	m. tr. II—III c. 1000—25 625 000 56,82 Proz.	tr. II—III 500—24 600 000 54,54 Proz.	tr. II—III c. 1000—33 825 000 75,00 Proz.	tr. II—III c. 1000—44 1 100 000 —
M. pyogenes	kl. I 149—160 154,5 0,0016 Proz.	kl. I 309—368 338,5 0,0034 Proz.	kl. I 1604—dto. 1604 0,017 Proz.	sch. tr. I—II ∞—376 60 160 0,652 Proz.	m. tr. II—III c. 5000—514 12 850 000 139,68 Proz.	tr. III 271—465 9 200 000 —
Sarc. lutea	kl. I 32—32 32 0,0002 Proz.	kl. I 57—96 76,5 0,0004 Proz.	kl. I 142—170 156 0,0009 Proz.	kl. I 366—528 447 0,0026 Proz.	kl. I 1510—1776 1643 0,0090 Proz.	tr. III 434—994 17 850 000 —

Die Grenze der Testadsorption ist für Typhus und Cholera bei 0,243 noch nicht erreicht, für Staphylokokken finden wir sie bei 0,009, für Sarcine unterhalb 0,003. Auch hier also braucht man für die Negativen mehr als 27, bzw. 81mal so viel Adsorbens, wie bei den Positiven für Erreichung des gleichen Adsorptionserfolges. Das Absinken der Adsorptionsrückstände parallel mit dem Steigen der Dosis des Adsorbens

Tabelle VI.

Versuch 54. Anordnung und Bezeichnungen wie in Tabelle I.

Bakterienart	Adsorbens: Flußspat und zwar Gramm:					
	0,675	0,225	0,075	0,025	0,008	0
B. typhi	tr. II—III c. 2000—37 925 000 62,71 Proz.	tr. II—III c. 2000—41 1 025 000 69,49 Proz.	tr. II—III c. 2000—31 775 000 52,54 Proz.	tr. II—III c. 2000—40 1 000 000 67,79 Proz.	tr. II—III c. 4000—58 1 450 000 98,31 Proz.	tr. II—III c. 4000—59 1 475 000 —
V. cholerae	m. tr. II—III 223—3 75 000 37,50 Proz.	tr. II—III 304—4 100 000 50,00 Proz.	tr. II—III 199—5 125 000 62,50 Proz.	tr. II—III 228—9 225 000 112,50 Proz.	tr. III—III 196—8 200 000 100,00 Proz.	tr. II—III 466—8 200 000 —
M. pyogenes	kl. I 8—32 20 0,0001 Proz.	sch. tr. I—II ∞—203 32 480 0,147 Proz.	m. tr. III 192—474 8 325 000 38,74 Proz.	tr. III 1124—2348 43 400 000 201,97 Proz.	tr. III 512—1084 19 950 000 92,84 Proz.	tr. III 527—1192 21 487 500 —
Sarc. lutea	kl. I 59—86 72,5 0,001 Proz.	kl. I 150—166 158 0,002 Proz.	kl. I 1718—dto. 1718 0,023 Proz.	sch. tr. I—II ∞—223 35 680 0,481 Proz.	m. tr. III 117—299 5 200 000 70,03 Proz.	tr. III 276—318 7 425 000 —

ist bei den Positiven hier besonders schön zu verfolgen — bei den Negativen ist, wie gewöhnlich, diese Gesetzmäßigkeit etwas getrübt durch unmotivierte Sprünge, die wahrscheinlich auf die Empfindlichkeit dieser Keime zurückzuführen sind.

Die Verhältnisse beim Flußspat sind ähnlich, nur ist seine Adsorptionskraft deutlich geringer. Die Reihenfolge der Adsorbabilität bleibt dieselbe.

Von den Vertikalreihen zeigt die letzte mit 0,008 g nicht die gewohnte Gesetzmäßigkeit, da diese Dosis selbst bei den Positiven keine deutliche Reduktion des Keimgehaltes mehr bewirkt (bei Sarcine noch eine Spur!).

Die Asbestreihe (Tabelle VII) gibt insofern zu Bedenken Anlaß, als das Material neben feineren Teilchen auch Bröckel enthält, die sich leicht absetzen, wodurch sowohl eine gleichmäßige Verteilung erschwert, als auch die volle Ausnutzung der Adsorptionskraft in Frage gestellt wird. Auf letzteren Umstand ist wahrscheinlich die relativ schwache Wirksamkeit des Asbests als Adsorbens zurückzuführen. Für Typhus und Cholera finden wir die Grenzdosis zwischen 0,225 und 0,675 g, für Staphylokokken bei 0,025, für Sarcine unterhalb 0,008, die Distanz der gramspezifischen Differenz ist also ungefähr dieselbe wie bei Bolus, Kieselgur und Flußspat.

Tabelle VII.

Versuch 58. Anordnung und Bezeichnungen wie in Tabelle I.

Bakterienart	Adsorbens: Asbest, gepulvert, Kahlb. und zwar Gramm:					
	0,675	0,225	0,075	0,025	0,008	0
. typhi	kl. I 282—285 283,5 0,018 Proz.	sch. tr. II 343—358 37 100 2,39 Proz.	tr. III 45—83 1 600 000 103,22 Proz.	tr. III 55—65 1 500 000 96,78 Proz.	tr. III 23—39 775 000 50,00 Proz.	tr. III 57—67 1 550 000 —
. cholerae	kl. I 156—291 223,5 0,045 Proz.	m. tr. III 14—18 400 000 82,05 Proz.	m. tr. III 36—53 1 112 500 228,20 Proz.	m tr. III 13—19 400 000 82,05 Proz.	tr. III 16—19 437 500 89,74 Proz.	tr. III 17—22 487 500 —
I. pyogenes	kl. I 344—391 367,5 0,0029 Proz.	kl. I 289—501 395 0,0031 Proz.	kl. I 624—912 768 0,0060 Proz.	kl. I 482—3208 1845 0,0145 Proz.	m. tr. III 108—146 3 175 0JJ 24,85 Proz.	tr. III 511—dto. 12 775 000 —
arc. lutea	kl. I 90—70 80 0,001 Proz.	kl. I 25—35 30 0,00035 Proz.	kl. I. 95—103 99 0,0012 Proz.	kl. I 298—355 326,5 0,004 Proz.	kl. I 872—1204 1038 0,012 Proz.	tr. III 329—332 8 262 500 —

Außer den hier angeführten Versuchen wurde noch eine Reihe anderer analoger, zum Teil mit anderen Adsorbentien, zum Teil aber mit anderen grampositiven und -negativen Arten ausgeführt und ergaben prinzipiell mit den obigen übereinstimmende Befunde. Die Verhältnisse eines Kriegslaboratoriums brachten es mit sich, daß die Prüfung der eruierten Gesetzmäßigkeiten nicht auf alle erwünschten Bakterienarten ausgedehnt werden konnte. Von einer Prüfung schwerer züchtbarer Arten wurde vorläufig abgesehen, wenn sie auch zweifellos viel Interessantes bieten dürfte (z. B. gramnegative Kokken und Bazillen, grampositive Bakterien). Von Gramnegativen wurden geprüft: B. typhi

(2 Stämme), B. paratyphi A und B, B. dysenteriae Shiga-Kruse, Flexner und Y, B. coli (4 Stämme), B. pyocyaneum, B. fluorescens, B. putidum, B. prodigiosum (2 Stämme), B. vulgare (Proteus vulgaris), V. cholerae (3 Stämme), V. Metchnikovi, V. proteus (Finkler-Prior); von Grampositiven: M. pyogenes, M. candicans, Bac. anthracis, Bac. subtilis, Bac. tumescens, Corynebact. diphtheriae, Coryneb. pseudodiphthericum (Typ. Hoffmann-Wellenhof), Granulobac. putrificus Serk. (wahrscheinlich als Corynebakterium zu bezeichnen), Mycobact. tuberculosis var. poikilothermorum, Mycobact. phlei, Saccharomyces (wilde Lufthefe). Im großen und ganzen erwiesen sich die Grampositiven als stärker adsorbabel von den Gramnegativen. Ordnet man die Positiven sowie die Negativen je nach ihrer Adsorbabilität in zwei Reihen, so sind dieselben nicht etwa ganz gesondert, so daß oberhalb eines besimmten Grenzwertes nur Positive, unterhalb desselben nur Negative sich vorfänden, sondern die Reihen erweisen sich als transgredient, indem eine Uebergangszone die Uebergangsglieder beider Gruppen vereinigt, d. h. gramschwache Positive und fast gramfeste Negative. Hierher gehört die Diphtherie unter den Positiven (im Gegensatz zur Pseudodiphtherie, die gut gramfest und leicht adsorbabel ist, s. Langer), das Prodigiosum unter den Negativen. Diphtherie zeigt die schlechteste Adsorbabilität unter den Positiven, Prodigiosum die beste unter den Negativen. Diese Transgredienz der Reihen legt den Gedanken nahe, daß die das Gramverhalten bedingende Eigenart der Keime nicht der einzige maßgebende Faktor ist für ihr Adsorptionsverhalten. Eine Sonderstellung nimmt der zu den Versuchen gebrauchte Stamm des Granulobac. (Corynebact.?) putrificus ein. Aus einem Abwasser gezüchtet, ursprünglich grampositiv, ist er nach Umzüchtung aus einer alten eingetrockneten Kultur gramschwach geworden, so daß nur mehr einzelne Individuen schwach positiv gefärbt erscheinen, die Mehrzahl die Gramfarbe abgibt. Nach seinem Adsorptionsverhalten ist der Stamm gegenwärtig eher unter die Negativen einzureihen.

Die Tabellen VIII—X bringen als Beispiele die Adsorptionserfolge von 8 verschiedenen grampositiven Arten mit 3 verschiedenen Adsorbentien. Die Ziffern bedeuten die Adsorptionsrückstände in Prozenten der Keimzahl der Kontrolle (letzte Kolonne). In Uebereinstimmung mit den früheren Erfahrungen sehen wir das Steigen der Rückstandsprozente mit der Herabsetzung der Adsorbensdosis einhergehen. Wenn wir für jedes Adsorbens die 8 Bakterienarten nach ihrer Adsorbabilität, d. h. nach der Höhe der zur „Testadsorption“ nötigen Grenzdosis, in je eine Reihe anordnen (Tab. XI), so sehen wir, daß mit Ausnahme des Subtilis die Reihenfolge ungefähr die gleiche bleibt mit kleinen Verschiebungen. Dadurch wird noch einmal die Erfahrung bestätigt, die bei anderen Adsorptionsvorgängen von anderen Forschern gewonnen wurde, daß nämlich für den Adsorptionserfolg in erster Linie die Natur des Adsorbendum, erst in zweiter diejenige des Adsorbens in Betracht kommt.

Als dritter Weg zur Eruierung der Gramspezifität der Adsorption bot sich die Untersuchung ihrer anreichernden Wirkung in Gemischen Grampositiver und -negativer. Werden die Positiven stärker adsorbiert als die Negativen, so kann gefordert werden, daß das Adsorbens aus einem Gemisch beider Arten relativ mehr Positive entfernt und dadurch eine relative Anreicherung der Negativen im Gemisch bewirkt. Nach dieser Richtung hin angestellte Versuche haben auch diese Annahme in

Tabelle VIII.

Bakterienart	Adsorbens: Bolus M und zwar Gramm:				
	0,027	0,009	0,003	0,001	0
Bac. anthracis	1,18	1,05	32,98	93,62	25 000
Bac. subtilis	1,81	7,07	17.22	62,07	2 320
M. pyogenes	0,044	0,064	36,92	218,46	7 312 500
M. candicans	0,024	0,381	32.34	34,04	2 937 500
Coryneb. diphther.	10,37	15,79	42,10	200,00	475 000
Coryneb. pseudodiph.	> 0,020	> 0,064	> 0,064	—	< 25 000
Granulob. putrificus	16,96	44,18	39,84	95,07	6 337 500
Sarc. lutea	0,0013	0,001	0,015	0,759	10 337 500

Tabelle IX.

Bakterienart	Adsorbens: Tierkohle Med.-Dir. und zwar Gramm:				
	0,027	0,009	0,003	0,001	0
Bac. anthracis	0,007	0,668	6,88	150,00	100 000
Bac. subtilis	0,004	0,201	0,484	2,56	25 000
M. pyogenes	0,0012	0,013	50,28	77,50	18 000 000
M. candicans	0,002	0,008	1,62	87,83	4 725 000
Coryneb. diphther,	6,99	3,15	18,52	55,56	2 700 000
Coryneb. pseudodiph.	0,0023	0,025	0,989	8,80	300 000
Granulob. putrificus	0,012	86,82	72,57	82,93	5 787 500
Sarc. lutea	0,00013	0,002	18,99	8,35	25 150 000

Tabelle X.

Bakterienart	Adsorbens: Kieselgur K und zwar Gramm:				
	0,008	0,004	0,002	0 001	0
Bac. anthracis	0,551	0,484	1,484	10,24	25 000
Bac. subtilis	0,020	0,032	0,160	0,259	28 480
M. pyogenes	0,543	29,58	40,02	36,68	37 350 000
M. candicans	0,498	9,79	55,31	65,95	5 875 000
Coryneb. diphther.	6,45	4,42	21,92	18,26	2 737 500
Coryneb. pseudodiphth.	0,100	0,673	1,39	21,76	37 500
Granulob. putrificus	49,51	43,97	41,04	113,35	7 675 000
Sarc. lutea	0,010	0,032	1,18	100,24	10 350 000

Tabelle XI.

Reihen der Adsorbabilität (steigend) für 3 Adsorbentien.

Bolus	Tierkohle	Kieselgur
Granulob. putr.	Coryn. diphther.	Granulob. putr.
Coryn. diphther.	Granulob. putr.	Coryn. diphther.
Bac. subtilis	Bac. anthracis	M. pyogenes
Bac. anthracis	M. pyogenes	M. candicans
M. candicans	M. candicans	Bac. anthracis
M. pyogenes	Bac. subtilis	Coryn. pseudodiph
Coryn. pseudodiph.	Coryn. pseudodiph.	Sarc. lutea
Sarc. lutea	Sarc. lutea	B. subtilis

glänzender Weise bestätigt. Um diese Verhältnisse besser überblicken zu können, wurde ein Maß für den Anreicherungserfolg aufgestellt, der sogenannte „Anreicherungskoeffizient“ (A.-K.). Bestimmt man den prozentuellen Gehalt der anzureichernden Art im Gemisch nach stattgehabter Adsorption und dividiert ihn durch denselben Gehalt vor

der Adsorption im ursprünglichen Gemisch, so erhält man eben den Anreicherungskoeffizienten. Ist dieser Quotient eine Zahl größer als 1,0, so haben wir es mit einer Anreicherung des Keimes zu tun; ist er ein gewöhnlicher Bruch (< 1,0), so liegt eine Verarmung des Gemisches an der betreffenden Keimart vor.

Der in Tabelle XII wiedergegebene Versuch diene als Einführung in diese Art von Versuchen. Seine Analyse bietet manches interessante Detail. Wenn wir zunächst die zwei ersten Vertikalkolonnen mit der letzten vergleichen, so sehen wir beim ersten und letzten Gemisch eine beträchtliche Anreicherung von Typhus bzw. Cholera. Daß die Anreicherungskoeffizienten beim zweiten und dritten Gemisch bescheidener ausgefallen sind, liegt an dem relativ höheren Gehalt der gramnegativen Arten bereits im Ausgangsgemisch (9,56 bzw. 85,71 Proz.), so daß für die Anreicherung eine geringere Wirkungsbreite übrigbleibt. Jedenfalls wurde bei beiden Gemischen der maximale mögliche Erfolg — ein Gehalt von 100 Proz. der negativen Art — erzielt.

Eine andere paradoxe Erscheinung bietet sich uns, wenn wir die Adsorptionsrückstände sowie die Anreicherungskoeffizienten für jedes Gemisch in den Horizontalreihen untereinander vergleichen. Wir sehen dann, daß mit steigender Dosis des Adsorbens die Adsorptionsrückstände

Tabelle XII.

18. Versuch. Je 5 ccm der unten genannten Bakteriengemische wurden 15 Minuten lang mit Tierkohle bzw. ohne dieselbe geschüttelt, sodann durch angefeuchtete sterile Papierfilter geschickt und von den Filtraten bzw. von ihren Verdünnungen je eine 6 mg-Oese auf zwei vorgetrocknete Agarplatten ausgestrichen. Resultate nach 48-stündiger Bebrütung. Legende: Links oben Trübungsgrad der Filtrate und ausgesäte Verdünnungen. Rechts oben die Keimzahlen der 2 Platten und zwar an erster Stelle Negative, an zweiter Positive. In der Mitte Adsorptionsrückstände in Prozenten der Keimzahl 1 Oese der filtrierten Kontrolle. Links unten die Prozentzahl der Negativen im Filtrat, rechts unten der Anreicherungskoeffizient der Negativen im Filtrat. Bei den Kontrollen in der Mitte Keimzahl pro 1 Oese, links unten Prozentgehalt der Negativen; rechts unten eingeklammert der Anreicherungskoeffizient der Negativen gegenüber der unfiltrierten Kontrolle. 10 I = Aussaat von 10 Oesen unverdünnten Filtrats.

Bakteriengemisch	Adsorbens: Tierkohle Med.-Dir. und zwar Gramm:				Kontrolle	
	0,015	0,045	0,150	0,450	nicht filtriert	filtriert
B. typhi + M. pyogenes	kl. I—II ∞ 18—1 0,011 % 94,75 %—160,57	kl. I 29—176 26—134 0,0007 % 15,07 % — 25,54	kl. 3 I 58—315 53—236 0,0004 % 20,14 % — 34,14	kl. 10 I — 45—198 0,00004 % 18,52 % — 31,39	tr. III 8—631 13—864 18 850 000 1,38 % —	tr. III 8—1070 5—1120 27 537 500 0,59 % — (0,43
B. coli + M. candicans	f. kl. I—II ∞ 75—5 0,414 % 93,75 % — 9,81	kl. I 129—0 328—0 0,007 % 100,00 % — 10,46	kl. 3 I 4—44 2—24 0,00039 % 8,82 % — 0,92	kl. 10 I 0—69 0—57 0,0002 % 0 % — 0,00	tr. III 8—213 59—923 15 037 500 5,57 % —	tr. III 15—158 9—69 3 137 500 9,56 % — (1,72
B. pyocyaneus + B. tumescens	f. kl. I—II 1708—93 19—0 1,714 % 94,83 % — 1,11	kl. I 396—0 316—0 0,203 % 100,00 % — 1,17	kl. 3 I 3—4 2—0 0,085 % 55,55 % — 0,65	kl. 10 I 0—3 0—4 0,0002 % 0 % — 0,00	tr. III 20—19 15—9 787 500 55,55 % —	tr. III 8—0 4—2 175 000 85,71 % — (1,54)
V. cholerae + Sarc. lutea	sch. tr. I—II ∞ 117—468 1,055 % 20,00 % — 15,87	f. kl. I—II 502—0 3—0 0,0055 % 100,00 % — 79,35	kl. 3 I 2—10 0—29 0,00008 % 4,88 % — 3,87	kl. 10 I 0—65 1—49 0,00012 % 0,88 % — 0,70	tr. III 10—241 11—322 7 300 000 3,59 % —	tr. III 2—162 7—542 8 912 500 1,26 % — (0,35)

immer kleiner werden, wie ja zu erwarten stand. Nun müßte man aber annehmen, daß die durch gramspezifische Adsorbabilitätsdifferenzen bedingte Anreicherung der Negativen um so vollkommener sein müßte, je größer die gebrauchte Dosis des Adsorbens, keinesfalls dürfte aber beim Steigen dieser Dosis ein Rückgang der Anreicherung zur Beobachtung gelangen. Entgegen dieser theoretischen Erwartung sehen wir beim ersten Gemisch den höchsten Anreicherungskoeffizienten bei der kleinsten Adsorbensdosis, beim zweiten, dritten und vierten bei der zweitkleinsten (0,045), worauf dann ein ziemlich jäher Abfall trotz weiterer Steigerung der Dosis erfolgt. Die Erklärung für dieses paradoxe Verhalten dürfte meines Erachtens darin zu suchen sein, daß bei hohen Adsorbensdosen kleinste makroskopisch kaum sichtbare Adsorbensteilchen das Filter passieren. Da nun diese Teilchen unserer Voraussetzung gemäß stärker mit positiven Keimen beladen sind, so geht durch Beimischung dieser Teilchen der Anreicherungsgrad (an Negativen) zurück. Für die Richtigkeit dieser Deutung spricht die Beobachtung, daß bei manchen Adsorbentien, wie z. B. Bolus, gelegentlich bei Benutzung höherer Dosen und stärker durchlässiger Filter deutliche Trübungen der Filtrate auftreten, die zweifellos von Bolus herrühren und zum Sedimentieren neigen.

Nicht uninteressant ist ferner der Vergleich der vorletzten und letzten Vertikalkolonne. Er ergibt, daß bereits durch den Vorgang des Filtrierens der Gemische Anreicherungen der Positiven in bescheidenem Umfange eintreten können, so hier beim zweiten und dritten Gemisch. Daß beim ersten und vierten Gemisch demgegenüber eine Verarmung der Negativen durch den Filtrationsprozeß erfolgt, ist vielleicht auf die Empfindlichkeit von Typhus und Cholera zurückzuführen. Die Anreicherung der Negativen beim Filtrieren kann ihren Grund haben einerseits in der Tatsache, daß das Filtrierpapier ebenso wie andere Adsorbentien Grampositive bevorzugt, andererseits darin, daß manche Positive, besonsonders z. B. der Subtilis und seine Verwandte, die zur Zusammenballung neigen, rein mechanisch durch Permeabilitätsstörung zurückgehalten werden.

Daß tatsächlich der Filtrationsprozeß bereits eine gewisse Anreicherung von Keimen — und zwar nicht nur der Negativen, sondern unter Umständen auch der Positiven — zur Folge haben kann, zeigt der in Tabelle XIII wiedergegebene Versuch. Die Betrachtung der zweiten Vertikalkolonne zeigt in Uebereinstimmung mit dem schon Gesagten, daß im allgemeinen die Positiven vom Filter stärker zurückgehalten werden als die Negativen. Unter den Negativen wird Cholera, unter den Positiven Diphtherie am schlechtesten zurückgehalten, ebenso wie sie am schlechtesten adsorbiert werden. Pyocyaneum und Prodigiosum werden unter den Negativen, Candicans und Sarcine unter den Positiven am stärksten zurückgehalten (bei Prodigiosum und Sarcine in Uebereinstimmung mit den sonstigen Adsorptionsverhältnissen). Die vierte Kolonne zeigt uns in der oberen Reihe den anreichernden Einfluß des Filtrierens auf die mit Subtilis vermischten Keime. Die rechts oben stehenden Anreicherungskoeffizienten sind ausnahmslos größer als 1,00, es werden also alle herangezogenen Keimarten weniger zurückgehalten als der zum Zusammenballen neigende Subtilis. Die untere Reihe der vierten Kolonne zeigt uns den Einfluß der Anwesenheit des Subtilis auf den Grad der Retention unserer Keime durch das Filter. Der Quotient des links unten stehenden Rückstandsprozentes durch dasjenige der Kontrolle (2. Vertikalkolonne) gibt ein Maß für die Beein-

flussung ab. Diese Quotienten sind mit einer Ausnahme gewöhnliche Brüche, d. h. es werden in Anwesenheit des Subtilis mehr Keime zurückgehalten, als ohne dieselbe — sei es infolge mechanischer Durchtrittsbehinderung durch die Subtilis-Konvolute, sei es infolge der Adsorption der Keime an dieselben. Die einzige Ausnahme betrifft die Sarcine, die bereits an sich stark zurückgehalten wird.

Trotzdem aber schon der Filtrationsvorgang an sich zu einer Anreicherung der Grampositiven Veranlassung gibt, unterliegt es keinem Zweifel, daß die in Tabelle XII zum Ausdruck gekommene Anreicherung, ebenso wie die Anreicherungserfolge in sehr zahlreichen anderen der-

Tabelle XIII.

71. Versuch. In der A-Reihe je 0,5 ccm Aufschwemmung der unten genannten Bakterienarten + 4,5 ccm NaCl-Lösung, in der B-Reihe dasselbe + 4,5 ccm Subtilis-Aufschwemmung. In jeder Reihe Aussaat der nicht filtrierten sowie der filtrierten Probe ohne vorheriges Schütteln. Die erste Vertikalreihe gibt die Keimzahl der nicht filtrierten Aufschwemmung pro 1 Oese, die zweite den Gehalt der filtrierten Aufschwemmung in Prozenten der nicht filtrierten. Die dritte Kolonne gibt den Prozentgehalt der unten genannten Keime im nicht filtrierten Gemisch, die vierte oben den Prozentgehalt derselben im filtrierten Gemisch, daneben den (Filtrations-)Anreicherungskoeffizienten, unten die Anzahl der unten genannten Keime im filtrierten Gemisch in Prozenten der Anzahl im unfiltrierten Gemisch (Rückstandsprozent), daneben Quotient: Rückstandsprozent im filtrierten Gemisch: Rückstandsprozent in filtrierter Kontrolle (zweite Vertikalkolonne).

Bakterienart	0,5 ccm Aufschwemmung + 4,5 ccm isotonischer NaCl-Lösung		0,5 ccm Aufschwemmung + 4,5 ccm Subtilis-Aufschwemmung	
	nicht filtriert	filtriert	nicht filtriert	filtriert
B. coli	800 000	19,84 Proz.	51,96 Proz.	94,97 Proz. — 1,83 2,28 „ — 0,11
B. pyocyaneus	2 600 000	2,19 „	46,97 „	96,81 „ — 2,06 1,88 „ — 0,86
V. cholerae	425 000	53,31 „	38,46 „	99,31 „ — 2,58 36,99 „ — 0,69
B. paratyphi B	1 000 000	11,33 „	34,92 „	98,81 „ — 2,83 9,63 „ — 0,85
B. dysent. Flexn.	1 275 000	39,35 „	70,27 „	99,15 „ — 1,41 15,49 „ — 0,39
B. prodigiosum	5 275 000	4,45 „	87,40 „	97,37 „ — 1,11 0,87 „ — 0,19
M. pyogenes	11 475 000	2,47 Proz.	93,66 Proz.	99,19 Proz. — 1,06 2,16 „ — 0,87
M. candicans	5 825 000	1,69 „	73,75 „	98,89 „ — 1,34 0,97 „ — 0,57
Corb. diphther.	250 000	71,42 „	26,47 „	96.20 „ — 3,63 10,81 „ — 0,15
Corb. pseudodiph.	18 720	6,84 „	12,50 „	25,00 „ — 2,00 0,43 „ — 0,06
Granulob. putrific.	4 050 000	9,31 „	80,19 „	100,00 „ — 1,25 6,98 „ — 0,75
Sarc. lutea	9 375 000	1,84 „	89,91 „	91,00 „ — 1,01 2,72 „ — 1,49

artigen Versuchen auf eine gramspezifische Differenz der Adsorbabilität zurückzuführen ist. Vor allem sprechen dafür die Werte der Anreicherungskoeffizienten, die meist viel größer sind, als diejenigen der Filtrationsanreicherung, unter Umständen sogar, wie wir sehen werden, in die Tausende und Millionen hinaufsteigen. Sodann ist zu berücksichtigen, daß als Berechnungsbasis immer in unseren Versuchen die Prozentverhältnisse der filtrierten Kontrollen benutzt werden, wodurch also der Anteil der Filtrationsanreicherung ausgeschaltet wird.

Die Anreicherungsversuche wurden angesichts ihrer Wichtigkeit in verschiedenartigster Weise variiert. Es wurden zunächst die verschiedenen oben hergezählten Adsorbentien — 51 an der Zahl — und zwar alle mit positivem Erfolg verwendet. Sodann wurden zu den Versuchen verschiedene Kombinationen der bereits mitgeteilten Grampositiven und -negativen herangezogen und auch dabei immer Anreicherungen der Positiven erzielt. Die Tabellen XIV—XVII bringen Beispiele solcher variierten Versuche. Hierzu folgende Bemerkungen: Im allgemeinen sieht man in derselben Horizontalreihe, d. h. bei Verwendung derselben Bakterienart oder desselben Gemisches, daß, je kleiner der Adsorptionsrückstand, je vollständiger also der Adsorptionserfolg, desto größer der Anreicherungskoeffizient. Man beachte z. B. folgende Reihen (oben Adsorptionsrückstand, unten Anreicherungskoeffizient):

Tabelle XIV.	II. Reihe	0,690	0,322	0,040	0,005
		4,66	16,59	28,90	25,20
„ XIV.	IV. „	26,143	10,571	1,143	0,343
		0,39	3,75	28,01	28,01

Tabelle XIV.

19. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XII. Oben Adsorptionsrückstand (in der Kontrolle Keimzahl pro 1 Oese), links unten Prozente der Gramnegativen im Gemisch, rechts unten Anreicherungskoeffizient. Kontrolle nur filtriert.

Bakteriengemisch	Adsorbens: Os sepiae gepulvert	Schmirgel fein gepulvert	Indigo gepulvert	Watte entfettet zerzupft	Kontrolle filtriert
B. typhi	0,949 %	0,194 %	0,004 %	0,401 %	43 400 000
+ M. pyogen.	18,69 % — 23,07	99,62 % — 123,00	89,17 % — 110,09	50,79 % — 62,70	0,81 % —
B. coli	0,690 %	0,040 %	0,005 %	0,322 %	8 700 000
+ M. candic.	16,14 % — 4,66	100,00 % — 28,90	87,19 % — 25,20	57,39 % — 16,59	3,46 % —
B. pyocyan.	3,320 %	1,360 %	2,600 %	10,400 %	250 000
+ B. tumesc.	90,38 % — 1,21	90,48 % — 1,21	87,80 % — 1,17	63,19 % — 0,84	75,00 % —
V. cholerae	26,143 %	0,343 %	1,143 %	10,571 %	700 000
+ Sarc. lutea	1,40 % — 0,39	100,00 % — 28,01	100,00 % — 28,01	13,39 % — 3,75	3,57 % —

Durchgehends finden wir auch diese Gesetzmäßigkeit in Tabelle XVII beim Vergleich der Tierkohle- und der Boluswerte. Bei den Gemischen, die B. tumescens enthalten, findet man niedrige Anreicherungskoeffizienten, weil hier gewöhnlich infolge seiner Zusammenballung der (scheinbare) Prozentgehalt der Negativen im Ausgangsgemisch bereits ein hoher ist und so nur ein kleiner Spielraum für die Anreicherung

Tabelle XV.

21. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XIV.

Bakteriengemisch	Adsorbens:					
	Naphthalin gepulvert	β-Naphtol gepulvert	β-Naphtylamin Kahlb.	Dimethylamidoazobenzol	Terpinhydrat Kahlb.	Kontrolle filtriert
B. typhi	4,895 %	0,213 %	1,039 %	1,940 %	5,783 %	7 987 500
+ M. pyogen.	14,80 % — 5,92	0 % — 0,00	46,15 % — 18,46	55,07 % — 22,03	13,43 %—5,37	2,50 % —
B. coli	4,717 %	0,0014 %	0,533 %	1,231 %	5,250 %	2 437 500
+ M. candic.	86,53 % — 4,24	0 % — 0,00	98,78 % — 27,51	65,96 % — 18,37	85,00 %-23,68	3,59 % —
B. pyocyan.	3,667 %	0,300 %	4,833 %	9,000 %	2,667 %	600 000
+ B. tumesc.	89,85 % — 1,08	60,00 % — 0,72	98,36 % — 1,18	93,57 % — 1,12	87,88 %—1,05	83,35 % —
V. cholerae	2,093 %	0,739 %	0,558 %	0,853 %	1,147 %	6 450 000
+ Sarc. lutea	5,20 % — 0,51	0 % — 0,00	11,01 % — 1,07	18,71 % — 1,82	11,85 %—1,15	10,26 % —

Tabelle XVI.

24. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XIV.

Bakteriengemisch	Adsorbens:					
	Carbazol Kahlb.	Dinitrobenzol m Kahlb.	Benzalanilin Kahlb.	o-Nitranilin Kahlb.	Ba SO_4 Merck	Kontroll filtriert
B. typhi	0,628 %	2,562 %	2,124 %	1,281 %	0,359 %	12 100 00
+ Sarc. lutea	98,74 % — 14,94	39,87 % — 6,03	44,27 % — 6,69	26,22 % — 3,96	99,64 % — 15,07	6,61 %
B. coli	2,965 %	12,207 %	18,780 %	11,268 %	0,016 %	212 500
+ B. tumesc.	92,50 % — 1,57	85,80 % — 1,46	74,21 % — 1,26	87,84 % — 1,48	87,88 % — 1,49	58,82 %
B. pyocyan.	0,544 %	3,018 %	3,364 %	2,028 %	0,000016 %	6 062 50
+ M. candic.	47,80 % — 11,60	29,94 % — 7,26	17,55 % — 4,26	18,27 % — 4,43	100,00 % — 24,27	4,12 %
V. cholerae	0,069 %	5,667 %	4,596 %	2,142 %	0,0004 %	5 787 50
+ B. pyogen.	15,38 % - >76,90	0,05 % — >0,25	0 % — 0,00	0 % — 0,00	58,33 % — >291,67	<0,20 %

Tabelle XV.	I. Reihe	5,783	4,895	1,940	1,039		
		5,37	5,92	22,03	18,46		
„ XVI.	I. „	2,562	2,124	1,281	0,628	0,359	
		6,03	6,69	3,96	14,94	15,07	
„ XVI.	III. „	3,364	3,018	2,028	0,544	0,000016	
		4,26	7,26	4,43	11,60	24,27	

übrig bleibt. Mehrfach sehen wir Schädigung der Bakterien durch die Adsorbentien zum Ausdruck kommen, so in der Naphtolreihe und in der Cholerareihe (Tabelle XV), bei der Cholera mit Benzalanilin und o-Nitranilin (Tabelle XVI).

Die hier dargestellten Versuchsergebnisse sollen nicht etwa als Maximalerfolge betrachtet werden, sie wurden zum Teil (wie z. B. in Tabelle XVII) mit relativ kleinen Adsorbensdosen gewonnen und könnten unschwer durch Steigerung der Dosen eine weitgehende Besserung erfahren. Das zeigt sich deutlich z. B. bei Betrachtung der Tabelle XVIII,

wo ein gesetzmäßiges Ansteigen des Anreicherungskoeffizienten mit steigender Kieselgurdosis und sinkendem Adsorptionsrückstand. Besonders prägnant sind die Resultate bei Verwendung von Sarcine, die, wie wir gesehen haben, am stärksten unter den Positiven adsorbiert wird, also die größte Anreicherungsmöglichkeit für die Negativen bietet. Bemerkenswert sind auch die Unterschiede der Adsorptionsrückstände in den beiden Cholerareihen; dieselben sind nämlich größer in Anwesenheit von Staphylokokken als von Sarcine, die bekanntlich stark adsorbiert wird. Dieses Verhalten erinnert an das oben schon besprochene Zurückhalten anderer Keime durch Subtilis (Tabelle XIII).

Tabelle XVII.

43. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XIV. In den Gemischen folgende Gramnegative vermischt mit einem Gemisch von M. pyogenes, M. candicans und Sarc. lutea. Die Platten mit B. fluorescens, B. putidum und B. prodigiosum 48 Stunden bei 28° C bebrütet.

Bakteriengemisch: Gramnegative + (M. pyog. + M. candic. + Sarc. lutea)	Adsorbens:		
	Tierkohle Med.-Dir. 0,005	Bolus Merck 0,012	Kontrolle geschütt. filtriert
B. paratyphi A	28,12 Proz. 11,84 Proz. — 6,19	15,97 Proz. 27,11 Proz. — 14,18	7 200 000 1,91 Proz. —
B. paratyphi B	27,09 Proz. 9,88 Proz. — 5,61	1,10 Proz. 9,43 Proz. — 5,36	11 350 000 1,76 Proz. —
B. fluorescens	13,43 Proz. 68,32 Proz. — 5,66	27,11 Proz. 68,53 Proz. — 5,68	10 050 000 12,06 Proz. —
B. putidum	45,58 Proz. 1,24 Proz. — >8,27	33,19 Proz. 5,58 Proz. — >37,20	8 062 500 <0,15 Proz. —
B. prodigiosum	69,06 Proz. 14,31 Proz. — 1,53	40,00 Proz. 48,66 Proz. — 5,20	8 687 500 9,35 Proz. —
B. dysenteriae Shiga-Kruse	13,31 Proz. 6,53 Proz. — >38,41	10,16 Proz. 13,60 Proz. — >80,88	7 137 500 <0,17 Proz. —
B. dysenteriae Flexner	37,44 Proz. 20,67 Proz. — 3,16	26,79 Proz. 44,51 Proz. — 6,81	8 212 500 6,54 Proz. —
B. dysenteriae Y	27,53 Proz. 8,03 Proz. — 24,33	5,31 Proz. 13,07 Proz. — 39,30	7 537 500 0,33 Proz. —

Tabelle XVIII.

61. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XIV.

kterien-emisch	Adsorbens: Kieselgur Kahlb. und zwar Gramm:					
	0,002	0,004	0,008	0,016	0,032	0
yphi + pyogen.	13,60 % 8,06 % — 12,59	13,25 % 12,70 % — 19,84	1,16 % 70,00% — 109,37	0,214 % 98,27% — 153,55	0,223 % 99,01% — 154,69	21 512 500 0,64 % —
yphi + c. lutea	0,852 % 89,85 % — 42,78	0,388 % 99,76 % — 47,61	0,586 % 100,00% — 47,62	0,661 % 100,00% — 47,62	0,574 % 99,35 % — 47,31	17 237 500 2,10 % —
holerae + pyogen.	46,99 % <0,50% - <2,25	32,77 % 1,57 % — 7,00	2,89 % 14,18 % — 64,45	0,083 % 68,87% — 313,04	0,108 % 72,17% — 328,04	5 187 500 0,22 % —
holerae + c. lutea	0,894 % 21,22 % — 73,17	0,176 % 57,64% — 198,75	0,058 % 100,00% — 344,82	0,110 % 100,00% — 344,82	0,095 % 100,00% — 344,82	4 362 500 0,29 % —

Da die gramspezifische Adsorptionsanreicherung sowohl eine hohe theoretische als praktische Bedeutung beanspruchen kann, wurde eine Reihe von quantitativ abgestuften Versuchen ausgeführt, um für gewisse Keimkombinationen die Reichweite der Anreicherung kennen zu lernen. Tabelle XIX zeigt, daß B. coli bis zu einer Verdünnung von ca. 1:500000

Tabelle XIX.

27. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XIV. Die Bakteriengemische bestehen aus B. coli und einem Gemisch von M. pyogenes, M. candicans und Sarc. lutea. Das Ausgangsgemisch besteht aus 1 Teil Coli-Aufschwemmung und 9 Teilen des grampositiven Gemisches (Gemisch 1 : 10). Von diesem Gemisch wurde 1 Teil weiter mit 9 Teilen des grampositiven Gemisches verdünnt (1:100), davon weiter 1 Teil mit 9 Teilen usw. bis zur Verdünnung 1:1000000. Zur Berechnung wurden als Kontrollwerte des Prozentgehaltes an Coli die direkt durch Kontrollaussaaten gelieferten Prozentverhältnisse verwendet (also hier 1,96 Proz. bzw. 0,46 Proz.), wo aber keine solchen vorlagen, durch Berechnung aus diesen letzteren gewonnene Prozentzahlen (also 0,02, 0,002, 0,0002, 0,00002 Proz.). Die fette Linie umgrenzt die Reichweite des Coli-Nachweises.

B. coli-Verdünnung	Adsorbens: Tierkohle und zwar Gramm:			
	0,015	0,045	0,150	0
1:10	0,0043 Proz. 96,00 Proz. — 49,00	0,00022 Proz. 32,61 Proz. — 16,64	0,00021 Proz. 2,61 Proz. — 1,33	21 037 500 1,96 Proz. —
1:100	0,006 Proz. 73,01 Proz. — 158,72	0,0013 Proz. 8,45 Proz. — 18,37	0,00045 Proz. 0 Proz. — 0,00	5 475 000 0,46 Proz. —
1:1000	0,002 Proz. 14,33 Proz. — 716,50	0,00037 Proz. 0,82 Proz. — 41,00	0,00012 Proz. 0 Proz. — 0,00	17 412 500 0 (0,02) Proz.
1:10 000	0,008 Proz. 0,52 Proz. — 267,80	0,00018 Proz. 0 Proz. — 0,00	0,00015 Proz. 0 Proz. — 0,00	12 312 500 0 (0,002) Proz.
1:100 000	0,0017 Proz. 0,93 Proz. — 4780,61	0,0004 Proz. 0 Proz. — 0,00	0,00016 Proz. 0 Proz. — 0,00	12 512 500 0 (0,0002) Proz.
1:1 000 000	0,0016 Proz. 0 Proz. — 0,00	0,0003 Proz. 0 Proz. — 0,00	0,0001 Proz. 0 Proz. — 0,00	13 675 000 0 (0,00002) Proz.

(0,00002 Proz.) mit Hilfe von Tierkohle nachgewiesen werden kann. Die Reichweite der Anreicherung geht hier mit Ansteigen der Adsorbensdosis

Tabelle XX.

28. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XIX, nur mit B. pyocyaneum.

B. pyocyaneum-Verdünnung	Adsorbens: Tierkohle Med.-Dir. und zwar Gramm:			
	0,015	0,045	0,150	0
1:10	0,0283 % 89,81 % — 157,56	0,0011 % 66,31 % — 116,33	0,00009 % 1,38 % — 2,42	13 150 000 0,57 % —
1:100	0,009 % 69,75 % — 775,00	0,0009 % 2,48 % — 27,55	0,00006 % 0,69 % — 7,67	13 200 000 0,09 % —
1:1000	0,018 % 41,96 % — 7361,40	0,0013 % 2,20 % — 386,74	0,00033 % 1,35 % — 236,54	6 375 000 0 % (0,0057 %)
1:10 000	0,0014 % 43,59 % — 76 473,68	0,00019 % 4,27 % — 7497,35	0,00003 % 0 % — 0,00	10 875 000 0 % (0,00057 %)
1:100 000	0,009 % 26,48 % — 464 623,08	0,00034 % 2,11 % — 37 129,86	0,000042 % 0 % — 0,00	9 025 000 0 % (0,000057 %)
1:1 000 000	0,00,95 % 17,35 % — 3 043 708,42	0,0012 % 0 % — 0,00	0,0001 % 0,52 % — 91 852,63	9 650 000 0 % (0,0000057 %)

zurück (wie der Verlauf der fetten Grenzlinie zeigt), ähnlich wie wir es bereits in Tabelle XII beobachtet haben. Diese paradoxe Erscheinung ist vielleicht, wie bereits auseinandergesetzt wurde, auf den Durchtritt von Adsorbensteilchen zurückzuführen, die bei mittleren Adsorbensdosen vorwiegend mit Positiven, bei den höchsten mit Positiven und Negativen, wie sie im Ausgangsgemisch vorliegen, beladen sind und so den Anreicherungserfolg zurückdrängen. Die Anreicherungskoeffizienten steigen mit der steigenden Coli-Verdünnung an, bis dann unvermittelt die Anreicherung versagt. Aehnliches sehen wir bei der Pyocyaneum-Anreicherung (Tabelle XX), nur ist hier die Anreicherung erfolgreicher gewesen und die Koeffizienten erreichen die Höhe von 3 Millionen. Auch hier bietet die kleinste Tierkohledosis die besten Resultate und mit steigender Pyocyaneum-Verdünnung steigen die Anreicherungskoeffizienten.

Die Typhusanreicherungsversuche mit Bolus, Flußspat, $BaSO_4$ und Kieselgur (Tabelle XXI, XXII, XXIII, XXIV) sind den früheren ähnlich,

Tabelle XXI.

32. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XIX, nur mit B. typhi. Oben Prozente von Typhus im Filtrat, unten der A.-K.

Kontrolle: 9 712 500
1 : 10 1,03 Proz. —

B. typhi-Verdünnung	Adsorbens: Bolus M. und zwar Gramm:		
	0,033	0,100	0,330
1 : 10	98,17 Proz. 95,31	97,17 Proz. 94,34	97,90 Proz. 95,05
1 : 100	84,61 Proz. 821,50	72,73 Proz. 706,09	87,21 Proz. 846,66
1 : 1000	52,00 Proz. 5048,54	56,89 Proz. 5523,08	48,18 Proz. 4678,44
1 : 10 000	3,86 Proz. 3747,23	9,59 Proz. 9312,11	8,43 Proz. 8183,61
1 : 100 000	2,23 Proz. 21 659,91	3,18 Proz. 30 907,97	2,53 Proz. 24 607,39
1 : 1 000 000	0,44 Proz. 42 769,76	1,76 Proz. 171 079,08	0,13 Proz. 12 774,65
1 : 10 000 000	1,29 Proz. 1 260 875,05	0,43 Proz. 351 951,57	0 Proz. 0,00
1 : 100 000 000	0 Proz. 0,00	0 Proz. 0,00	0 Proz. 0,00

nur ist bei diesen Adsorbentien das Optimum der Anreicherung bei den mittleren und hohen Dosen zu finden (3—10 Spatel). Auch hier reichen die erzielten Anreicherungskoeffizienten bis in die Hunderttausende bzw. Millionen. Bei den niedrigen Verdünnungen (1 : 10 und 1 : 100) sehen wir die Anreicherungserfolge bei allen drei Adsorbensdosen ungefähr gleich, erst bei höheren Verdünnungen macht sich gewöhnlich der optimale Erfolg der mittleren bzw. hohen Dosen geltend.

Tabelle XXII.
34. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXI
Kontrolle: 11 912 500
1 : 10 1,99 Proz. —

B. typhi-Verdünnung	Adsorbens: Flußspat und zwar:		
	1 Spatel	3 Spatel	10 Spatel
1 : 10	99,73 Proz. 50,11	99,64 Proz. 50,07	99,19 Proz. 49,84
1 : 100	98,53 Proz. 495,14	97,24 Proz. 488,63	95,41 Proz. 479,45
1 : 1000	53,85 Proz. 2705,84	93,72 Proz. 4709,74	67,78 Proz. 3405,91
1 : 10 000	28,49 Proz. 14 318,90	42,65 Proz. 21 430,68	14,55 Proz. 7309,27
1 : 100 000	0,55 Proz. 2748,70	34,29 Proz. 172 290,02	5,39 Proz. 27 081,51
1 : 1 000 000	2,21 Proz. 110 848,36	19,23 Proz. 965 867,80	5,33 Proz. 268 006,70
1 : 10 000 000	0 Proz. 0,00	6,48 Proz. 3 267 076,12	1,12 Proz. 560 683,39
1 : 100 000 000	0 Proz. 0,00	0 Proz. 0,00	0,39 Proz. 1 986 215,57

Nachdem auf diese Weise die Möglichkeit einer elektiven Anreicherung von Grampositiven und ihre hohe Leistungsfähigkeit dargetan war habe ich mir die Frage vorgelegt, ob es möglich wäre, auf Grund der

Tabelle XXIII.
35. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXI.
Kontrolle: 8 550 000
1 : 10 4,53 Proz. —

B. typhi-Verdünnung	Adsorbens: $BaSO_4$ Merck und zwar:		
	1 Spatel	3 Spatel	10 Spatel
1 : 10	99,19 Proz. 21,89	98,84 Proz. 21,82	99,78 Proz. 22,03
1 : 100	67,69 Proz. 149,43	97,44 Proz. 215,09	98,40 Proz. 217,21
1 : 1000	46,64 Proz. 1029,58	93,18 Proz. 2056,99	69,87 Proz. 1542,47
1 : 10 000	2,61 Proz. 575,18	93,75 Proz. 20 695,36	24,14 Proz. 5328,46
1 : 100 000	2,72 Proz. 6000,98	9,76 Proz. 21 536,64	2,82 Proz. 6235,89
1 : 1 000 000	0,05 Proz. 1103,75	? ?	2,65 Proz. 58 606,34
1 : 10 000 000	0,23 Proz. 50 515,00	0 Proz. 0,00	0 Proz. 0,00
1 : 100 000 000	0 Proz. 0,00	0,83 Proz. 1 824 384,72	0,36 Proz. 794 066,73

verschiedenen Adsorbabilität der einzelnen Keimarten eine Adsorptionsanreicherung innerhalb der beiden Gruppen der Positiven und Negativen

mit Erfolg durchzuführen. Man mußte natürlich eine Keimart dazu wählen, die sich von den anderen Gruppenmitgliedern durch ihre Adsorbabilität stark abhebt. Als solche wurde von den Positiven die Sarcine gewählt, die bekanntlich besonders stark adsorbiert wird, und es wurde nun versucht, andere Grampositive, die schwächer adsorbiert werden, in Gemischen durch Adsorption anzureichern. Wie Tabelle XXV bis XXVII lehren, waren diese Versuche von Erfolg gekrönt. Selbstverständlich mußte man sich dabei an kleine Adsorbensdosen halten, da es sich ja um Ausnutzung von relativ geringeren Adsorbabilitätsdifferenzen handelt, die bei größeren Dosis nicht sich geltend machen könnten. Im

Tabelle XXIV.

36. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXI.

Kontrolle: 5 025 000
1 : 10 5,22 Proz. —

B. typhi-Verdünnung	Adsorbens: Kieselgur Kahlb. und zwar:		
	1 Spatel	3 Spatel	10 Spatel
1 : 10	99,69 Proz. 19,09	99,27 Proz. 19,02	97,92 Proz. 18,76
1 : 100	94,52 Proz. 181,08	98,10 Proz. 187,92	91,97 Proz. 176,19
1 : 1000	74,36 Proz. 1424,50	51,73 Proz. 991,05	71,02 Proz. 1360,58
1 : 10 000	7,14 Proz. 1368,36	22,82 Proz. 4371,41	30,77 Proz. 5894,49
1 : 100 000	2,58 Proz. 4933,15	8,01 Proz. 15 344,27	11,02 Proz. 21 118,05
1 : 1 000 000	1,65 Proz. 31 702,04	6,38 Proz. 122 279,29	2,17 Proz. 41 645,84
1 : 10 000 000	0,29 Proz. 56 014,88	0 Proz. 0,00	0,30 Proz. 57 702,07
1 : 100 000 000	0 Proz. 0,00	0 Proz. 0,00	0 Proz. 0,00

Tierkohleversuch (Tabelle XXV) sehen wir mit zunehmender Adsorbensdosis den Adsorptionsrückstand sinken, den Anreicherungskoeffizienten steigen. Die Resultate sind am besten dort, wo im Ausgangsgemisch die anzureichernde grampositive Art eine niedrige Prozentzahl aufweist. Ist dieselbe hoch (z. B. bei Staphylokokken), so hat die Anreicherung nur geringen Spielraum. Bei der unzureichenden Tierkohledosis 0,002 g ist meist sogar Verarmung der betreffenden Keimart zu verzeichnen (A.-K. < 1,00).

Im Bolusversuch (Tabelle XXVI) liegt das Optimum der Anreicherung bei 0,006 g bzw. bei 0,006 und 0,018 g Adsorbens. Auch hier ist die Anreicherung um so stärker, je geringer der Prozentgehalt des anzureichernden Keimes im Ausgangsgemisch ist. Der Putrificus verhält sich auch hier, wie schon früher angedeutet, wie eine gramnegative Art, wird schlecht adsorbiert und zeigt trotz hohen Adsorptionsrückstandes bereits maximale Anreicherung. Im Kieselgurversuch (Tabelle XXVII) finden wir das Optimum der Anreicherung bei 0,004 bzw. 0,008 Adsorbens. Ziemlich schlecht ist das Resultat bei Pseudodiphtherie, die, wie

Tabelle XXV.

63. Versuch. Anordnung und Berechnungen wie in Tabelle XIX. Die Werte in der unteren Reihe berechnet für die untengenannten grampositiven Arten. Die Aussaatplatten 24 Stunden bei 28° C, sodann 24 Stunden bei 37° C bebrütet.

Gemisch: Sarcine +	Adsorbens: Tierkohle Med.-Dir. und zwar Gramm:			
	0,008	0,004	0,002	0
B. anthracis	0,167 Proz. 28,12 Proz. — 41,35	1,46 Proz. 2,55 Proz. — 3,75	27,88 Proz. 0,25 Proz. — 0,36	225 000 0,68 Proz. —
B. subtilis	0,015 Proz. 11,37 Proz. — 9,80	0,128 Proz. 5,25 Proz. — 4,53	1,90 Proz. 0,35 Proz. — 0,30	3 125 000 1,16 Proz. —
M. pyogenes	0,053 Proz. 98,61 Proz. — 15,9	1,47 Proz. 82,35 Proz. — 1,33	76,07 Proz. 58,87 Proz. — 0,95	4 075 000 61,96 Proz. —
M. candicans	0,014 Proz. 18,31 Proz. — 0,52	0,898 Proz. 8,68 Proz. — 0,25	25,64 Proz. 28,18 Proz. — 0,81	7 800 000 34,93 Proz. —
Corb. diphth.	1,50 Proz. 98,94 Proz. — 3,01	55,88 Proz. 79,18 Proz. — 2,41	75,77 Proz. 21,31 Proz. — 0,65	2 012 500 32,92 Proz. —
Corb. pseudodiphtheric.	0,0074 Proz. 30,73 Proz. — 18,97	0,539 Proz. 1,78 Proz. — 1,09	10,50 Proz. 3,15 Proz. — 1,94	10 000 000 1,62 Proz. —

Tabelle XXVI.

62. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXV.

Gemisch: Sarcine +	Adsorbens: Bolus M. und zwar Gramm:			
	0,018	0,006	0,002	0
B. anthrac.	0,015 Proz. 94,56 Proz. — 27,65	0,112 Proz. 100,00 Proz. — 29,24	0,670 Proz. 97,80 Proz. — 28,59	1 575 000 3,42 Proz. —
B. subtilis	0,075 Proz. 21,65 Proz. — 28,48	0,178 Proz. 86,89 Proz. — 114,33	0,669 Proz. 75,82 Proz. — 99,76	525 000 0,76 Proz. —
M. pyogen.	0,019 Proz. 99,17 Proz. — 1,67	0,771 Proz. 100,00 Proz. — 1,67	17,83 Proz. 99,95 Proz. — 1,67	12 475 000 59,20 Proz. —
M. candic.	0,0006 Proz. 76,62 Proz. — 4,13	0,0018 Proz. 99,01 Proz. — 5,34	4,89 Proz. 99,07 Proz. — 5,34	12 262 500 18,55 Proz. —
Corb. diphtheriae	0,249 Proz. 98,00 Proz. — 15,22	2,99 Proz. 99,28 Proz. — 15,42	3,59 Proz. 61,69 Proz. — 2,90	8 350 000 6,44 Proz. —
Granulob. putrificus	16,49 Proz. 100 00 Proz. — 2,90	7,61 Proz. 100,00 Proz. — 2,90	38,05 Proz. 100,00 Proz. — 9,58	5 912 500 34,46 Proz. —

wir gesehen haben, stark adsorbiert wird und wohl daher sich zu Anreicherungsversuchen wenig eignet.

Anderseits wurde der Versuch gemacht, eine Auslese in der Gruppe der Gramnegativen auf Grund ihrer Adsorbabilitätsdifferenzen zu erreichen. Es wurden zu diesen Versuchen 2 Keimarten herangezogen, die durch ihre geringe Adsorbabilität die Hoffnung erweckten, daß sie in Gemischen mit anderen, besser adsorbablen Gramnegativen von der Adsorption verschont und dadurch angereichert würden. Diese beiden Keimarten waren Cholera- und Typhusarten, deren praktische Bedeutung ebenfalls die Vornahme solcher Versuche als wünschenswert erscheinen ließ.

Tabelle XXVIII—XXXI zeigen, daß Cholera tatsächlich in manchen Kombinationen mit gramnegativen Arten mehr oder weniger stark angereichert werden kann. In Tabelle XXVIII sehen wir Anreicherung in allen 3 Kombinationen, steigend mit zunehmender Dosis des Adsor-

Tabelle XXVII.

64. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXV.

Gemisch: Sarcine +	Adsorbens: Kieselgur Kahlb. und zwar Gramm:			
	0,008	0,004	0,002	0
B. anthrac.	0,0377 Proz. 97,61 Proz. — 24,90	0,038 Proz. 19,01 Proz. — 4,85	0,1195 Proz. 10,79 Proz. — 2,75	2 000 000 3,92 Proz. —
B. subtilis	0,0936 Proz. 3,06 Proz. — 14,57	0,187 Proz. 4,36 Proz. — 20,76	2,42 Proz. 1,72 Proz. — 8,19	1 150 000 0,21 Proz. —
M. pyogen.	0,25 Proz. 99,99 Proz. — 3,42	0,975 Proz. 100,00 Proz. — 3,42	14,88 Proz. 96,00 Proz. — 3,29	8 400 000 29,17 Proz. —
M. candic.	0,672 Proz. 100,00 Proz. — 3,19	7,28 Proz. 97,61 Proz. — 3,12	55,63 Proz. 73,21 Proz. — 2,34	7 550 000 31,29 Proz. —
Cor. diph.	9,81 Proz. 98,35 Proz. — 8,84	6,41 Proz. 97,32 Proz. — 8,74	9,05 Proz. 81,65 Proz. — 7,33	6 625 000 11,13 Proz. —
Cor. pseudodiph.	0,007 Proz. 1,19 Proz. — 1,08	0,037 Proz. 0,59 Proz. — 0,53	0,938 Proz. 1,76 Proz. — 1,58	6 787 500 1,11 Proz. —

Tabelle XXVIII.

51. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXV, nur Prozentgehalt und Anreicherungskoeffizient berechnet für Cholera. Bebrütung der Platten 48 Stunden bei 37° C.

Bakteriengemisch	Adsorbens: Bolus M. und zwar Gramm:			
	0,054	0,018	0,006	0
V.cholerae	115,15 %	103,03 %	93,93 %	412 500
+ B. typhi	13,16 % — >4,38	11,76 % — >3,92	3,30 % — >1,10	0 % (<3,00 %)
V.cholerae	8,40 %	16,80 %	11,59 %	862 500
+ B. coli	17,51 % — 6,04	17,72 % — 6,11	9,81 % — 3,38	2,90 % —
V.cholerae	10,26 %	12,82 %	48,72 %	975 000
+ B.pyocyan.	15,64 % — 6,11	8,21 % — 3,21	7,58 % — 2,96	2,56 % —

bens, aber in mäßigen Grenzen sich haltend. In Tabelle XXIX finden wir mittelstarke Anreicherung bei B. fluorescens, starke bei B. prodigiosum, 2 Arten, die stärkste Adsorption unter den Gramnegativen zeigten und daher schon vornherein gute Erfolge versprachen. Mäßig ist die Anreicherung beim Paratyphus B, fast Null beim Paratyphus A und bei den Dysenterieabarten. Die Anreicherung beim Prodigiosum, Fluorescens und Paratyphus B steigt mit zunehmender Dosis des Adsorbens. In Tabelle XXX ergibt die Tierkohle Anreicherung nur in Gegenwart von Paratyphus B sowie Prodigiosum, etwas günstiger sind die Resultate mit Bolus. Schwach wirksam erwies sich auch Talk in Tabelle XXXI, während merkwürdigerweise Kaolin sich als anreichernd erwies dort, wo jener versagte.

Haben schon diese Versuche (mit Ausnahme der Kombination von Cholera mit Fluorescens und Prodigiosum) nur mäßige Anreicherungserfolge gezeigt, so standen die Aussichten für eine Typhusanreicherung in Gemischen mit anderen negativen Arten noch schlechter, da Typhus besser adsorbiert wird als Cholera. Die in Tabelle XXXII bis XXXIV wiedergegebenen Versuche haben dieser Voraussetzung Recht ge-

Tabelle XXIX.

53. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXVIII.

Gemisch: V. cholerae +	Adsorbens: Bolus M. und zwar Gramm: 0,162	0,054	0,018	0
B. paratyphi A	13,43 Proz. 8,06 Proz. — 0,93	37,31 Proz. 11,93 Proz. — 1,38	31,34 Proz. 7,50 Proz. — 0,87	3 350 000 8,62 Proz. —
B. paratyphi B	19,80 Proz. 7,91 Proz. — 4,91	59,68 Proz. 5,41 Proz. — 3,36	91,94 Proz. 1,78 Proz. — 1,11	1 550 000 1,61 Proz. —
B. dysent. Shiga-Kruse	26,66 Proz. 25,00 Proz. — 1,88	153,33 Proz. 13,04 Proz. — 0,97	100,00 Proz. 13,33 Proz. — 1,00	375 000 13,33 Proz. —
B. dysent. Flexner	47,06 Proz. 0 Proz. — 0,00	138,23 Proz. 4,25 Proz. — 1,41	114,71 Proz. 2,83 Proz. — 0,94	850 000 3,00 Proz. —
B. fluoresc.	0,604 Proz. 9,05 Proz. — 20,57	35,56 Proz. 1,88 Proz. — 4,27	68,00 Proz. 1,31 Proz. — 2,98	11 250 000 0,44 Proz. —
B. prodigios.	0,111 Proz. 98,26 Proz. — 2456,50	0,162 Proz. 64,03 Proz. — 1600,75	14,37 Proz. 0,10 Proz. — 2,50	24 700 000 0,04 Proz. —

Tabelle XXX.

56. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXVIII.

Gemisch: V. cholerae +	Adsorbens: Gramm Tierkohle 0,064	Bolus M. 0,400	0
B. typhi	0,002 Proz. 3,49 Proz. — 0,45	17,03 Proz. 9,68 Proz. — 1,23	4 550 000 7,69 Proz. —
B. coli	0,0067 Proz. 0 Proz. — 0,00	0,424 Proz. 36,79 Proz. — 1,96	2 000 000 18,75 Proz. —
B. pyocyaneus	0,026 Proz. 0,59 Proz. — 0,05	0,370 Proz. 56,82 Proz. — 5,40	1 900 000 10,52 Proz. —
B. paratyphi A	0,003 Proz. 0,81 Proz. — 0,22	1,78 Proz. 3,26 Proz. — 0,90	4 150 000 3,61 Proz. —
B. paratyphi B	0,0016 Proz. 49,29 Proz. — 8,86	12,22 Proz. 5,54 Proz. — 0,99	2 250 000 5,56 Proz. —
B. dysenteriae Shiga-Kruse	0,00022 Proz. 0 Proz. — 0,00	0,045 Proz. 40,00 Proz. — 2,40	4 650 000 16,67 Proz. —
B. dysenteriae Flexner	0,015 Proz. 1,27 Proz. — 0,19	6,38 Proz. 13,70 Proz. — 2,15	3 525 000 6,38 Proz. —
B. prodigiosum	0,00025 Proz. 0,75 Proz. — 3,95	0,006 Proz. 99,44 Proz. — 523,36	27 450 000 0,19 Proz. —

geben. Die erzielten Erfolge sind wieder mit Ausnahme der Prodigiosum-Kombination recht bescheiden und etwas ungleichmäßig. In Tabelle XXXII sehen wir mit steigender Tierkohledosis die Anreicherungskoeffizienten teils sinken, teils steigen — in der Bolusreihe sinken, in der Kieselgurreihe (Tabelle XXXIII) wieder steigen. Wegen der praktischen Wichtigkeit der Kombination Typhus-Coli wurden (Tabelle XXXIV) 4 Typhusstämme (verschieden von dem bisher gebrauchten Teststamm) frisch aus Stühlen bzw. Blut isoliert, mit 4 verschiedenen Coli-Stämmen kombiniert. Zwei Kombinationen gaben eine bescheidene Anreicherung, zwei dagegen sogar Verarmung an Typhus. Wir sehen also, was übrigens vorauszusehen war, daß der Anreicherungserfolg an

Tabelle XXXI.

57. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXVIII.

Gemisch: V. cholerae +	Adsorbens Gramm:		
	Talk 0,200	Kaolin 0,200	0
B. typhi	4,71 Proz. 3,62 Proz. — 0,43	1,61 Proz. 6,22 Proz. — 0,73	6 200 000 8,46 Proz. —
B. coli	20,00 Proz. 0,87 Proz. — 0,08	0,113 Proz. 68,18 Proz. — 6,15	3 125 000 10,40 Proz. —
B. pyocyaneum	39,87 Proz. 6,56 Proz. — 0,83	0,339 Proz. 55,42 Proz. — 7,07	3 825 000 7,84 Proz. —
B. paratyphi A	70,29 Proz. 3,84 Proz. — 0,88	1,36 Proz. 11,94 Proz. — 2,74	3 450 000 4,35 Proz. —
B. paratyphi B	2,58 Proz. 41,60 Proz. — 4,16	1,69 Proz. 10,92 Proz. — 1,09	2 250 000 10,00 Proz. —
B. dysenteriae Shiga-Kruse	2,99 Proz. 0 Proz. — 0,00	0,931 Proz. 37,50 Proz. — 1,18	550 000 31,82 Proz. —
B. dysenteriae Flexner	1,61 Proz. 98,47 Proz. — 8,53	0,115 Proz. 28,57 Proz. — 2,48	1 950 000 11,54 Proz. —
B. prodigiosum	—	0,092 Proz. 69,66 Proz. — 94,14	3 387 500 0,74 Proz. —

Tabelle XXXII.

Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXVIII, nur Werte bezogen auf Typhus.

ch: phi	Tierkohle Med.-Dir. Gramm:			Bolus M. Gramm:			Kontrolle geschütt., filtriert
	0,004	0,008	0.016	0,027	0,081	0,243	
i	166,67 % 59,68 % — 1,20	16,40 % 48,39 % — 0,97	0,04 % 1,00 % — 0,02	18,00 % 79,41 % — 1,59	6,88 % 76,92 % — 1,54	0,62 % 41,30% — 0,83	2 362 500 49,74% —
o-	49,20 % 51,61 % — 1,94	69.84 % 46,02 % — 1,73	4,61 % 0,49 % — 0,018	11,90 % 80,00 % — 3,01	3,97 % 60,00 % — 2,26	0,42 % 55,36% — 2,08	3 150 000 26,59% —
s. er	45,62 % 20,90 % — 1,09	26,32 % 20,00 % — 1,05	0,04 % 64,00 % — 3,35	12,37 % 20,83 % — 1,08	11,85 % 17,39 % — 0,91	0,09 % 5,00 % — 0,26	4 850 000 19,07% —
di- um	48,25 % 17,94 % — 1,49	29,09 % 32,91 % — 2,75	0,09 % 86,84 % — 7,25	7,73 % 95,52 % — 7,98	0,56 % 99,16 % — 8,28	0,23 % 98,98% — 8,27	6 787 500 11,97% —

Tabelle XXXIII.

77. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXXII.

ch: phi	Kieselgur K Gramm:			$BaSO_4$ M. Gramm:			Kontrolle geschütt., filtriert
	0,009	0,027	0,081	0,009	0,027	0,081	
i	65,55 % 46,51 % — 1,39	17,07 % 42,86 % — 1,26	17,68 % 65,51 % — 1,95	42,98 % 39,71 % — 1,19	70,73 % 24,14 % — 0,72	0,52 % 68,38% — 2,04	4 200 000 33,54% —
o- .	13,25 % 27,27 % — 1,02	10,84 % 50,00 % — 1,86	0,67 % 54,86 % — 2,04	24,09 % 27,50 % — 1,03	15,06 % 28,00 % — 1,04	0,29 % 90,91% — 3,39	4 150 000 26,81% —
s. er	9,18 % 17,50 % — 1,52	3,90 % 29,41 % — 2,56	4,82 % 47,62 % — 4,15	9,99 % 27,91 % — 2,43	? 19,36 % — 1,71	10,10 % 22,73% — 1,98	10 887 500 11,48% —
di- ım	6,15 % 83,77 % — 7,62	3,16 % 84,19 % — 7,66	1,94 % 78,84 % — 7,17	1,93 % 68,81 % — 6,26	1,80 % 99,78 % — 9,08	0,53 % 51,32% — 4,67	5 687 500 10,99% —

gewisse Stammeseigentümlichkeiten des Typhus bzw. des Coli gebunden ist, ein Umstand, der die praktische Verwendbarkeit dieser Anreicherungs-

methode für den Typhusnachweis noch weiter einschränkt. Außerdem wurde, da Paratyphus A sowie Dysenterie Shiga-Kruse sich bezüglich der Adsorbabilität ähnlich dem Typhus verhalten, versucht, dieselben in Gemischen mit Coli anzureichern, wie Tabelle XXXIV lehrt, ebenfalls mit mäßigem Erfolg.

Tabelle XXXIV.

78. Versuch. Anordnung und Berechnung wie in Tabelle XXXII. In der 5. und 6. Horizontalreihe Werte berechnet für Paratyphus bzw. Dysenterie.

Bakteriengemisch	Adsorbens: Bolus M. und zwar Gramm:			
	0,243	0,081	0,027	0
B. typhi No. 5000 + B. coli II	1,05 Proz. 28,35 Proz.—1,24	1,80 Proz. 58,13 Proz.—2,54	2,73 Proz. 49,10 Proz.—2,14	2 950 000 22,88 Proz. —
B. typhi No. 5001 + B. coli IIa	0,34 Proz. 14,45 Proz.—1,27	5,01 Proz. 27,50 Proz.—2,41	6,26 Proz. 22,00 Proz.—1,93	19 950 000 11,40 Proz. —
B. typhi No. 5003 + B. coli IIb	1,71 Proz. 5,69 Proz. — 0,31	13,39 Proz. 19,15 Proz.—1,03	33,47 Proz. 14,47 Proz.—0,78	8,775 000 18,52 Proz. —
B. typhi No. 3167 + B. coli No. 5050	0,30 Proz. 2,89 Proz. — 0,05	0,60 Proz. 8,90 Proz. — 0,16	25,77 Proz. 61,06 Proz.—1,09	10 962 500 55,76 Proz. —
B. paratyphi A + B. coli II	1,00 Proz. 43,33 Proz.—3,59	11,26 Proz. 85,71 Proz.—2,96	14,48 Proz. 30,56 Proz.—2,53	6 212 500 12,07 Proz. —
B. dysent. Shiga-Kr. + B. coli II	2,06 Proz. 37,16 Proz.—1,81	11,56 Proz. 53,69 Proz.—2,62	4,33 Proz. 27,93 Proz.—1,36	5 187 500 20,48 Proz. —

Indem ich die Besprechung der praktischen Nutzanwendung der hier mitgeteilten Befunde hier anschließe, muß ich die Warnung vorausschicken, nicht allzu hohe Erwartungen daran zu knüpfen. Freilich sind die gramspezifischen Differenzen und die damit verbundenen Anreicherungsmöglichkeiten oft sehr imposant, aber man wird in der Praxis des Nachweises von Infektionserregern (oder sonstigen spezifischen Keimen) nur selten in die Lage kommen, davon Gebrauch zu machen. Nur selten sind es Grampositive, die den Nachweis von Gramnegativen (z. B. die von Salus erwähnten, auf Drigalski blau wachsenden Staphylokokken beim Typhusnachweis), oder umgekehrt Negative, die den Nachweis von Positiven erschweren und Anreicherungsmaßnahmen nötig machen. Sollte das einmal der Fall sein, so wird man zum Adsorptionsverfahren greifen können, welches Negative in der oberen Flüssigkeit, Positive im Bodensatz anreichert (sofern man nicht zu Farbstoffen oder anderen Giften greift, die die eine oder andere Gruppe spezifisch beeinflussen; s. Verf.s Untersuchungen über spezifische Desinfektion). Es würde sich dann empfehlen, einige verschiedene Dosen des Adsorbens zu versuchen, um den optimalen Anreicherungserfolg ausfindig zu machen. Würde es sich um die Anreicherung von Positiven handeln, so müßte man sich an kleine Adsorbensmengen halten, da bei größeren selbstverständlich auch Negative in immer größerer Anzahl mitgerissen werden.

Noch bescheidener sind die Aussichten, wenn es sich um eine auswählende Anreicherung innerhalb der Gruppen der Positiven und Negativen handeln sollte. Es gelingt wohl auch hier, wie wir gesehen haben, die Endglieder der Adsorptionsskala auseinanderzuhalten (z. B. Cholera und Prodigiosum, Typhus und Prodigiosum, Milzbrand und Sarcine, Staphylokokken und Sarcine), wie aber die Arten

in dieser Skala aneinanderrücken, wird eine selektive Anreicherung erschwert oder unmöglich gemacht. Wenn es sich vollends um nahe Verwandte handelt, wie in der Typhus-Coli-Gruppe, wird man sich von solchen Versuchen nur geringen Erfolg versprechen dürfen, und tatsächlich haben wir selbst unter den relativ günstigen Bedingungen des konstruierten Laboratoriumsversuchs nur mäßige Erfolge zu verzeichnen gehabt und auch diese nur in manchen Kombinationen, während bei anderen Stämmen das Verfahren gänzlich versagte. Das Verfahren von Kuhn, Typhus-, Ruhr- und Cholerastühle mit Bolus auszuschütteln, verspricht nach den oben mitgeteilten Befunden wenig Erfolg, da diese Keime meist weniger adsorbiert werden, als das B. coli, ihr Hauptkonkurrent, und somit eher in der oberen Flüssigkeit angereichert werden. Die — nicht allzu zahlreichen — praktischen Versuche damit haben in unserem Laboratorium keine Verbesserung der Befunde ergeben. Dagegen hat der Vorschlag von Salus, zwecks Typhusnachweises im Wasser die Keime mittels Bolusadsorption zu konzentrieren, in Bouillon anzureichern und dann mit Immunserum selektiv zu agglutinieren, eher Aussichten auf Erfolg. Die genaue Durchprüfung vieler Kombinationen unter Modifikation der Versuchsbedingungen wird vielleicht noch in Zukunft zu einer brauchbaren Adsorptionsanreicherung führen können (vielleicht auch zur Reinigung invisibler Virusarten, s. Kraus, v. Eisler und Fukuhara). Man wird freilich bei keiner Adsorptionsanreicherung vergessen dürfen, daß es sich dabei um eine indirekte (relative) Anreicherung handelt, die durch Ausschaltung der Konkurrenten zustande kommt und mit vielen anderen ähnlichen Verfahren den Nachteil aufweist, daß auch die anzureichernden Keime zum Teil vom Adsorbens mitgerissen werden, da es wohl nur selten gelingt, eine ganz reinliche und restlose Trennung der zu scheidenden zu bewirken.

Und nun möchte ich noch einige Bemerkungen über die theoretische Deutung unserer Befunde anschließen. Daß verschiedene fein verteilte Stoffe von ein und demselben Adsorbens in verschiedenem Maße adsorbiert werden, ist eine der Grundtatsachen der Adsorptionslehre, während die Natur des Adsorbens (wie auch bei uns) nur eine untergeordnete Rolle beim Adsorptionserfolg spielt. Es gibt auch eine besondere Methode, die diese spezifischen Adsorbabilitätsunterschiede ausnützt, um in Gemischen verschiedener Stoffe einzelne Bestandteile sichtbar zu machen — ich meine die sogenannte „Kapillaranalyse" von Goppelsroeder. Taucht man in ein Gemisch zweier Farbstoffe einen Filtrierpapierstreifen, so wird man, wenn dieselben in ungleichem Maße vom Papier adsorbiert werden, das Gemisch bis zu einer gewissen Höhe aufsteigen sehen, darüber hinaus steigt der weniger adsorbierte Farbstoff noch eine Strecke weit allein hinauf, und noch weiter steigt das am wenigsten adsorbable Wasser hinauf.

Man kann übrigens eine solche „Adsorptionsanalyse" von Farbstoffgemischen auch mit der von uns in den Bakterienversuchen geübten Methodik anstellen, indem man entsprechend quantitativ zusammengestellte Gemische passend gewählter Farbstoffe mit einer entsprechenden Tierkohlemenge durchschüttelt. Man nehme also etwa eine Fuchsinlösung $^1/_{1000}$, mische sie zu gleichen Teilen mit einer Methylenblaulösung $^1/_{1800}$ und schüttele in einem verschlossenen Fläschen 3 ccm der violettblauen Mischung mit 0,002 g Tierkohle (in 3 ccm H_2O) einige Minuten tüchtig durch. Nachdem die Tierkohle wieder sich in Ruhe abgesetzt hat, wird man die oben stehende Flüssigkeit rot finden, zum Zeichen, daß das

Methylenblau von der Kohle stärker adsorbiert worden ist als das Fuchsin. Aehnliches beobachtet man an passend gewählten Gemischen von Fuchsin-Toluidinblau, Fuchsin-Thionin, Eosin-Methylenblau, Eosin-Chinablau u. a.

Und nun müssen wir uns die wichtigste und interessanteste Frage vorlegen, was ist die Ursache der beobachteten Unterschiede der Adsorbabilität. Um uns zunächst an die prägnantesten Differenzen zu halten, also an diejenigen, die zwischen Grampositiven und -negativen bestehen, so ist es offensichtlich, daß dieselben irgendwie mit dem Wesen der Gramspezifität zusammenhängen müssen. Leider ist die Frage nach der Ursache des verschiedenen Gramverhaltens verschiedener Bakterienarten noch nicht endgültig beantwortet, wenn auch bereits mehrere Erklärungsversuche vorliegen. Erwiesen ist jedenfalls, daß in der Gramdifferenzierung nicht etwa eine nur färberische, sonst aber belanglose Differenz zutage tritt, sondern daß Grampositive und -negative noch eine ganze Reihe anderer biologisch nicht unwichtiger Unterschiede aufweisen, die eine tiefgreifende biophysikalische bzw. biochemische Verschiedenheit zur Voraussetzung haben. Die Grampositiven sind (fast ausnahmslos) nicht plasmolysierbar (Brüdny, Verf.), nicht bakteriolytisch beeinflußbar, resistent gegen proteolytische Fermente (Kantorowicz, de Waele), alkalifest (Kruse, Bürgers und Hösch, Verf.), zeigen höhere Farbstoffavidität und Farbstoffestigkeit (Churchman, Verf.), höhere Resistenz gegenüber quellenden Agentien und gegenüber Lipoidlösungsmitteln (Verf., Benians), größere Empfindlichkeit gegenüber fällenden Agentien (Verf.). Die größere Adsorbabilität tritt nunmehr in die Reihe dieser Differentialkennzeichen.

Worauf ist nun dieselbe zurückzuführen? Von den vorliegenden Erklärungsversuchen der Gramspezifität ist, wie ich glaube, die physikalische Theorie, wie sie von A. Fischer, Kruse, Nikitin und neuerdings (in etwas konfuser Form) von Hottinger befürwortet wurde, kaum geeignet, die Unterschiede der Adsorbabilität der Positiven und Negativen unserem Verständnis näher zu bringen. Sie nimmt bekanntlich an, daß die Struktur der Positiven eine kompaktere, substanzreichere ist. Mit dieser Annahme wäre aber die stärkere Adsorption der Positiven nicht zu erklären. Denn bekanntlich ist die Adsorption um so vollständiger, je geringer die Konzentration des Adsorbendum, man müßte also im Sinne der physikalischen Theorie, wenn man von chemischen Differenzen der Positiven und Negativen absieht, gerade eine stärkere Adsorption der Negativen verlangen, das Gegenteil davon, was tatsächlich beobachtet wird.

Die chemische Theorie, die Differenzen der chemischen Zusammensetzung als Grundlage von physikalisch-chemischen und kolloidchemischen Differenzen annimmt (Unna, Grimme, Verf., Guerbet, Mayer und Schaeffer, Aronson, Tamura, Reichert), eignet sich vielleicht besser zur Aufstellung einer Hypothese über die Ursache der beobachteten Adsorbabilitätsunterschiede. Sie nimmt an, daß der höhere oder besondere Lipoidgehalt der Grampositiven es ist, der ihr besonderes färberisches Verhalten und wahrscheinlich auch die anderen Eigentümlichkeiten bedingt. Ist das tatsächlich der Fall, ist besonders die Außenschicht der Bakterien (das Ektoplasma) der hauptsächliche Sitz dieser Verschiedenheit, so könnte man sich vorstellen, daß eben dieser besondere Lipoidgehalt die erhöhte „Verklebbarkeit" (um es so primitiv auszudrücken) der Grampositiven bedingt.

Hofmann hat in Anlehnung an frühere Versuche von Rhumbler

in interessanten Arbeiten gezeigt, daß verschiedene wasserunlösliche Pulver (darunter auch Tierkohle) elektiv an der Trennungsfläche von Wasser und verschiedenen Lipoidsolventien (Xylol, Benzol, Toluol, Chloroform) haften. Schüttelt man also eine wässerige Aufschwemmung des Pulvers z. B. mit Xylol durch und läßt dann abstehen, so findet man das Pulver mehr oder weniger vollständig an der Grenzfläche beider Flüssigkeiten angesammelt. Diese sehr bemerkenswerte Beobachtung konnte ich in eigenen Versuchen mit Tierkohle und Bolus sowie zahlreichen Lipoidsolventien (CS_2, Trichloracetylen, Kohlenstofftetrachlorid, Bromoform, Amylalkohol, Benzol, Xylol, Phenol, Phenylhydrazin, Benzylchlorid, Amylnitrit, Terpentinöl, Thymen, Olivenöl, Elaïn) voll bestätigen. Wenn man nun im Sinne der oben geäußerten Annahmen die Oberfläche der Positiven als eine Grenzfläche Wasser-Lipoid betrachten würde, so fände das starke Haften von Adsorbentien an derselben eine gute Erklärung. Die Negativen würden, weil weniger lipoidhaltig, die Erscheinung in geringerem Grade bieten.

Versuche, die spezifische Adsorbabilität durch äußere Eingriffe zu beeinflussen, haben bis jetzt zu keinem greifbaren Erfolg geführt. Erhitzen von Bakterien im Dampftopf 30 Minuten lang auf 70 bzw. 100°, ebenso im Autoklaven 1 Stunde lang auf 130—140° C bei 2 Atmosphären Druck hat keine merkliche Aenderung bewirkt. Während also die Ausflockbarkeit von Bakterien durch agglutinierende Sera durch Erhitzen der Bakterien stark modifiziert werden kann, ist dieser Eingriff ohne Einfluß auf ihre Adsorbabilität. Im ersten Fall handelt es sich wahrscheinlich um Beeinflussung der Eiweißkomponente des Protoplasmas, im zweiten nach der oben ausgesprochenen Annahme um den Zustand der Bakterienlipoide (oder Lipoideiweißverbindungen?). Merkwürdig ist, daß bei 130—140° C autoklavierte Grampositive keine Aenderung der Adsorbabilität aufweisen, trotzdem sie dabei ihre Gramfestigkeit einbüßen. Ebenso zeigen 2 Monate alte Agarkulturen von Positiven oder in Wasser 7—14 Tage autolysierte, die dabei gramschwach geworden sind, eine nur wenig herabgesetzte Adsorbabilität. Ich glaube, aus diesen Beobachtungen schließen zu dürfen, daß die für die Adsorbabilität der Grampositiven maßgebende Eigenschaft derselben (Lipoidgehalt) nicht die das färberische Verhalten einzig bestimmende ist.

Schlußsätze.

1) 50 verschiedene anorganische und organische wasserunlösliche Substanzen erwiesen sich als befähigt zur Adsorption von Bakterien.

2) Die dabei beobachteten quantitativen Differenzen scheinen nur von der Oberflächenentfaltung der betreffenden Substanzen, nicht aber von ihrer chemischen Natur bedingt zu sein.

3) Da die Adsorptionskurve eine Asymptote ist, der Adsorptionsvorgang demnach nie ganz vollständig abläuft, darf die Adsorption nur mit Vorsicht zur Entkeimung von Trinkwasser herangezogen werden.

4) Grampositive Arten werden im allgemeinen von allen Adsorbentien viel stärker adsorbiert, als gramnegative, indem sie 2—80mal kleinere Dosen der Adsorbentien zu einer bestimmten Testadsorption erfordern, als die negativen.

5) Auch innerhalb dieser beiden Bakteriengruppen bestehen Ab-

stufungen der Adsorbabilität, so daß eine Skala verschiedener Adsorbabilitätsgrade aufgestellt werden kann, an deren Spitze (vorläufig) Sarc. lutea, an deren Basis Cholera und Typhus zu stehen kämen.

6) In Gemischen von Grampositiven und -negativen werden die letzteren durch Adsorption angereichert, indem die Adsorbentien vorzugsweise die Positiven der Flüssigkeit entziehen.

7) Als Maßstab der Anreicherung kann der Anreicherungskoeffizient betrachtet werden, d. i. der Quotient des Prozentgehaltes der anzureichernden Art im adsorbierten Gemisch durch denselben Prozentgehalt im Ausgangsgemisch. Bei geeigneten Kombinationen kann dieser Koeffizient bis zu Millionen betragen.

8) Es gelingt auch auf Grund verschiedener Adsorbabilität, bei Kombinationen innerhalb der beiden Gruppen Anreicherung besonderer Bakterienarten zu erzielen. Dieselbe ist um so bedeutender, je weiter die betreffenden Bakterienarten in der Adsorbabilitätsskala voneinander stehen.

9) Die starke Adsorbabilität der Grampositiven wird weder durch Altern der Kulturen noch durch starkes Erhitzen derselben merklich geändert.

10) Zur Erklärung der stärkeren Adsorbabilität der Grampositiven wird im Sinne der chemischen Theorie ihr höherer Lipoidgehalt herangezogen, der ein Haften der Adsorbentien an der Grenzfläche Wasser-Lipoid bedingen würde.

September 1917.

Literatur.

Bayer, K., Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 3. S. 96.
Eisenberg, Ph., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 71. 1913. S. 420—503.
— Militärarzt. 1916. No. 25.
— Ueber spezifische Desinfektion. II. u. III. Mitt. Erschienen in diesem Centralblatt.
Gengou, O., Arch. internat. de physiol. T. 7. 1908. p. 1—87.
Hofmann, F. B., Zeitschr. f. Biol. Bd. 63. 1914. S. 386—410.
— Zeitschr. f. physik. Chemie. Bd. 83. 1913. S. 385.
Kraus, R., v. Eisler u. Fukuhara, Wien. klin. Wochenschr. 1909.
— u. Barbará, ebenda. 1915. No. 30. S. 810.
— — ebenda. No. 38. S. 1031.
— — Deutsch. med. Wochenschr. 1915. No. 14. S. 393—394.
Kuhn, Ph., Med. Klin. 1915. No. 48.
— ebenda. 1916. No. 36.
— u. Heck, H., ebenda. No. 6.
— Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 50. 1916. Heft 3.
Salus, G., Wien. klin. Wochenschr. 1916. No. 27. S. 846—847.
— Med. Klin. 1917. No. 10. S. 272—273.
Starkenstein, Münch. med. Wochenschr. 1915. No. 1. Feldärztl. Beil.
Strell, M., ebenda. 1915. No. 34. S. 1158—1159.
v. Wassermann, A., Med. Klin. 1916. No. 17.
Wiechowski, W., Fortschr. d. Med. 1909. No. 13.
— Prag. med. Wochenschr. 1909. No. 31.
— Ber. üb. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914. (G. C.)

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Aetiologie der Paravakzine[1]).

[Aus dem Filialspital „Asyl Meidling" des k. k. Franz-Josef-Spitals in Wien (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. E. Finger).]

Von Privatdozenten Dr. **B. Lipschütz.**

Mit 2 Figuren im Text.

Französische Aerzte (Comte u. a.) hatten vor mehr als 2 Jahrzehnten festgestellt, daß sich gelegentlich nach Impfung mit Kuhpockenlymphe halbkugelige, kirschrote Papeln entwickeln, welche bis zu Erbsengröße heranwachsen und ein fleischiges Aussehen annehmen. Wie Comte zeigen konnte, ist die als Vaccine rouge bezeichnete Affektion inokulierbar und erzeugt eine gleiche Papel nach einer Periode von 10 Tagen. Als Ursache der „Vaccine rouge" vermutete Miramond einen besonderen Keim, der mit den vakzinalen Keimen vergesellschaftet ist. v. Pirquet hatte anläßlich seiner ausgedehnten Studien über Vakzination und vakzinale Allergie die „Vaccine rouge" der Franzosen anfangs als eine individiduelle Reaktionsart bei der Revakzination betrachtet, später aber seine Ansicht geändert, da die Hautveränderung gehäuft und bei vielen Erstvakzinierten auftrat, Auf Grund sehr eingehender klinischer Untersuchungen gelangte v. Pirquet zu folgender Annahme: die eigentümliche Reaktion der menschlichen Haut, die sich gelegentlich nach der Impfung mit Kuhpockenlymphe ausbildet und durch die langsame Entwickelung eines kirschroten, verschieden großen Knötchens ausgezeichnet ist, ist als eine klinisch eigenartige Hautinfektion zu deuten, die sich auf denselben Menschen, als auch auf einen anderen übertragen läßt und dabei stets ihren von der Vakzine verschiedenen Charakter beibehält; sie entspricht daher auch nicht einer allergischen Modifikation der Vakzine. Praktisch ist die rein lokale, keine Allgemeinerscheinungen auslösende Hautveränderung von Bedeutung, weil sie Anlaß zu Verwechslungen mit echten vakzinalen Effekten geben kann, theoretisch erscheint sie wichtig, weil sie auch nach der Annahme v. Pirquets durch einen Parasiten bedingt sein dürfte, der neben dem echten Vakzineerreger in der Kälberlymphe vorkommt. v. Pirquet bezeichnete diese Hautveränderung mit dem Namen Paravakzine.

Auf Grund der Annahme, daß der Paravakzine ein eigener Keim zugrunde liegen müsse, hatten schon die französischen Autoren (Maljean, Antony und Goumy) versucht, den Erreger zu gewinnen; sie züchteten verschiedene Mikrokokken, die aber den genaueren Untersuchungen von Comte nicht standhielten. v. Pirquet hat bei seinen Untersuchungen über Paravakzine nur spärliche ätiologische Untersuchungen vorgenommen, die keine bindenden Schlüsse gestatteten; im ungefärbten Präparat des Saftes der Paravakzine konnte er kein auffälliges Element nachweisen.

Im Rahmen meiner seit Jahren fortgesetzten Studien über „Infektionskrankheiten der Haut" habe ich auch die Paravakzine, von der ich im

1) Ausgeführt mit Unterstützung aus der fürstl. Lichtensteinschen Spende.

letzten Sommer eine größere Anzahl von Fällen zu beobachten Gelegenheit hatte, in den Kreis der Untersuchungen einbezogen, wobei mich hauptsächlich die Frage der Beziehungen des hypothetischen Erregers der Paravakzine zum Vakzinevirus beschäftigte. Soweit meine Untersuchungen zu einem gewissen Abschluß gelangt sind, soll an anderer Stelle ausführlicher mitgeteilt werden; hier möchte ich hauptsächlich das mikroskopische Bild der Paravakzine, insofern es für die Deutung ihrer Aetiologie Bedeutung besitzt, besprechen.

Bei der Untersuchung des pathologischen Substrates der Paravakzine waren mir im Protoplasma der geblähten, in retikulierender, zum Teil auch in ballonierender Degeneration befindlichen Zellen der oberen Retelagen Gebilde aufgefallen, die ein näheres Studium erheischten. Sie waren verschieden groß, erreichten oft die Größe des Kernes und zeigten rundliche, elliptische oder selbst leicht unregelmäßige Gestalt. Im allgemeinen scharf begrenzt, zeigten sie hier und da auch ein gelapptes Aussehen und schienen — in Alkoholpräparaten — durch im ödematösen Protoplasma verlaufende Faserzüge mit letzterem verbunden. Sie färben sich nicht mit Kernfarbstoffen, und sind gramnegatif; mit sauren Anilinfarbstoffen (Eosin) zeigen sie einen schönen, oft leuchtend roten Farbenton und treten namentlich in Formolpräparaten schärfer konturiert hervor. Nach Giemsa nehmen sie einen rosa Farbenton an. Die meist homogen und nur selten vakuolisiert erscheinenden Gebilde liegen im Protoplasma neben dem Kern, wobei die Retezelle in der Regel nur 1 solchen Körper, ausnahmsweise auch 2 aufweist.

Ein genaues Studium der Präparate hat mich ferner zum Auffinden einer zweiten Reihe von morphologisch, strukturell und tinktoriell ganz ähnlichen Gebilden geführt, deren charakteristisches Merkmal ihre Lagerung im Kern der Retezellen darstellt. Diese bloß in den Kernen einzelner ödematöser Zellgruppen auftretenden Gebilde sind gleichfalls scharf konturiert, rundlich oder elliptisch und natürlich kleiner als der Kern, in dem sie wie in einer Schachtel zu liegen kommen, derart, daß zwischen Kernmembran und peripherster Begrenzung des Gebildes noch ein ungefärbter, heller Raum zu sehen ist. Dabei ist der Kern in der Regel geschädigt, die Kernmembran oft deformiert, stellenweise wie zerknittert, von der Kernstruktur sind nur noch Reste nachweisbar; mit hypertrophischen Nukleolen sind die Gebilde nicht zu verwechseln.

Auf Grund ihres morphologischen und färberischen Verhaltens, ihrer Lagebeziehungen zu den sie beherbergenden Zellen des Rete Malpighii und der Konstanz ihres Vorkommens und per analogiam mit den bei durch Chlamydozoa-Strongyloplasmen hervorgerufenen Krankheiten regelmäßig nachweisbaren „Körperchen" („Molluskumkörper", Guarnierische, Negrische Körper etc.) deute ich die beschriebenen Gebilde als „Einschlüsse", das heißt als Reaktionsprodukte der Zellen (des Zyto- und Karyoplasmas) auf das in den Retezellen parasitierende Virus der Paravakzine. Die Frage der Natur dieser Reaktionsprodukte bleibt dabei ungelöst, oder kann nur — im negativen Sinne — dahin beantwortet werden, daß auf Grund des tinktoriellen Verhaltens eine keratinoide Degeneration der „Einschlüsse" unwahrscheinlich ist. Was speziell das zytologisch und biologisch bemerkenswerte Vorkommen der „Kerneinschlüsse" betrifft, so weise ich darauf hin, daß auch bei Vakzine ausnahmsweise Guarnierische Körperchen im Kern beschrieben worden sind (Gorini, Bosc), daß bei der Bornaschen Krankheit der Pferde die Lokalisation der Einschlüsse in den Kernen der Ganglien-

zellen des Ammonshornes sich regelmäßig vorfindet, desgleichen bei der Polyederkrankheit der Raupen. Schließlich ist es bekannt, daß auch manche einzellige tierische Lebewesen (Coccidie des Maulwurfdarmes) im Kern von Metazoenzellen parasitieren können.

Auf Grund der hier mitgeteilten Befunde rechne ich daher die Paravakzine ätiologisch zu den Chlamydozoonosen. Als Erreger dieser Krankheiten bezeichnen v. Prowazek, Borrel, Lipschütz, Volpino, Paschen u. a., die in ungeheuren Mengen das pathologische Substrat durchsetzenden Strongyloplasmen (Lipschütz). Diese sind kleiner als alle bisher bekannten Mikroben und stellen kaum $^1/_4$ μ große rundliche Klümpchen dar, die bakteriendichte Filter in der Regel passieren („filtrierbare Infektionserreger"). Sie sind im Ausstrichpräparat schwer färbbar und daher nur nach bestimmten Methoden (Löffler, Giemsa) darzustellen; ihre innigen Beziehungen zur erkrankten Zelle konnte bei einer Reihe hierhergehöriger Krankheiten (Molluscum contagiosum — Lipschütz, Trachom — Halberstädter und Prowazek, Geflügelpocke — da Rocha-Lima) durch den Nachweis der Mitbeteiligung der Strongyloplasmen am Aufbau der Einschlüsse demonstriert werden. Da auch bei passagenweiser Uebertragung der Krankheit von Tier auf Tier die Einschlüsse und eventuell auch die sie aufbauenden Strongyloplasmen bei Vakzine, Geflügelpocke etc. regelmäßig nachgewiesen werden konnten, erscheint auf Grund all der erwähnten Momente die Erregernatur der Strongyloplasmen naheliegend, wenn auch der im bakteriologischen Sinn endgültige Beweis — Reinzüchtung des Erregers und experimentelle Erzeugung der Krankheit mit der Kultur — bisher noch aussteht.

Der Nachweis der „Einschlüsse" bei Paravakzine legte die Annahme nahe, auch bei dieser Krankheit Strongyloplasmen als Virus zu vermuten. Bei Verarbeitung der die Einschlüsse enthaltenden, in retikulierender Degeneration befindlichen Retezellen in Ausstrichpräparaten ist es mir gelungen, außerordentlich zahlreiche, etwa $^1/_4$ μ große, nach Loeffler tief dunkelrot gefärbte, scharf konturierte, einzeln, in Diploformen und in förmlichen Klumpen gelegene Elementarkörperchen aufzufinden. Man ist in gelungenen Präparaten überrascht von der Reichhaltigkeit und Gleichmäßigkeit des Bildes, wie wir Aehnliches nur bei mit Reinkulturen angefertigten Präparaten zu sehen gewöhnt sind. Die Konstanz des Befundes und die oben bereits erwähnte ganz ungeheure Zahl der Elementarkörperchen, ihr färberisches Verhalten etc. gestattet, sie mit den von mir beim Molluscum, von Borrel bei der Taubenpocke, von v. Prowazek, Paschen, Volpino bei der Vakzine-Variola beschriebenen Strongyloplasmenbefunden in Analogie zu setzen; ich schlage daher für das Virus der Paravakzine die Bezeichnung Strongyloplasma paravaccinae vor. —

Was nun die Beziehungen des Paravakzinevirus zum echten Vakzineerreger betrifft, so führen sowohl die klinischen Untersuchungen v. Pirquets als auch meine mikroskopischen und an anderer Stelle noch zu publizierenden histologischen Untersuchungen der Paravakzine zur Annahme des gelegentlichen Vorkommens in der Kuhpockenlymphe zweier biologisch einander zwar nahestehender, voneinander aber wiederum zweifellos zu trennender Vira. Das eine — Vakzine — ruft beim Menschen akute Entzündung mit Pustelbildung hervor, wobei Einschlüsse (Guarnierische Körper) in der Regel vermißt werden, das zweite — Paravakzine — besitzt hauptsächlich Avidität zu den Endothelien der Blutgefäße der

Haut und läßt schon in wenigen Tagen einen aus erweiterten und zum Teil neugebildeten Blutgefäßen, sowie aus gewucherten Angioblasten und Bindegewebszellen zusammengesetzten kleinen Tumor entstehen, wobei im mäßig gewucherten Rete Malpighii Einschlüsse — „Paravakzinekörper" — mit größter Regelmäßigkeit nachzuweisen sind (im Plasma und zum Teil auch im Kern der Retezellen). Zur Kaninchencornea zeigen beide Virusarten ein verschiedenartiges Verhalten, indem die für die Vakzineinfektion so typischen Veränderungen des Hornhautepithels mit Ausbildung Guarnierischer Körper in keinem meiner Versuche mit Paravakzine zur Ausbildung gelangten. Dabei sind auch die Guarnierischen Körper von den hier beschriebenen „Einschlußkörpern" bei Paravakzine morphologisch und hauptsächlich tinktoriell leicht zu trennen, indem letztere azidophil, erstere hingegen basophil sind. Auch in immunisatorischer Hinsicht unterscheiden sich Vakzine und Paravakzine als zwei voneinander vollkommen verschiedene Infektionen, da — worauf



Fig. 1.

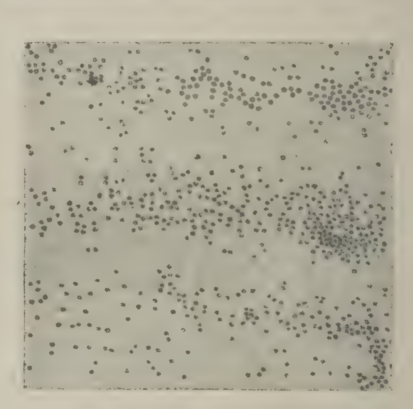


Fig. 2.

Fig. 1. Oberer Anteil des Rete Malpighii. Formolfixation, Hämalaun-Eosinfärbung. Im Zyto- und Karyoplasma der Retezellen gelegene „Einschlußgebilde" („Paravakzinekörper"). Zeißsches Mikroskop Obj. E, Okular 4.

Fig. 2. Strongyloplasma paravaccinae. Ausstrichpräparat, Löfflers Geißelfärbung, Zeißsches Mikroskop, $^1/_{12}$ homog. Immersion, Okular 4.

ich an anderer Stelle ausführlich eingehen werde — nach eigenen Beobachtungen die Immunität nach Ausbildung der Paravakzine schon in einigen Monaten erlöschen kann.

Das Vakzinevirus gehört zu den „filtrierbaren Infektionserregern", für den Erreger der Paravakzine konnte ich bisher aus technischen Gründen die Prüfung seiner Filtrierbarkeit nicht vornehmen. Morphologisch zeigen beide Erreger weitgehende Aehnlichkeit und stellen auf niedrigster Organisationsstufe befindliche, knapp oberhalb der unteren Grenze unseres mikroskopischen Wahrnehmungsvermögens gelegene Körperchen dar. Biologisch bemerkenswert erscheint ihre gelegentliche Vergesellschaftung in der Kälberlymphe, wobei erst durch Impfung auf die menschliche Haut — sei es infolge eines besonderen Reichtums an paravakzinalen Keimen oder einer entsprechenden Verminderung von echten Vakzineerregern, sei es auch vielleicht infolge der bei Revakzinierten unter Umständen noch vorhandenen vakzinalen Immunität, wobei nur Haftung des Paravakzinevirus möglich sein dürfte — die Differenzierung

der Keime herbeigeführt werden kann. Da nach meinen bisherigen, allerdings noch nicht zahlreichen Versuchen dem Paravakzinevirus auch für die Haut des Kaninchens keine pathogene Wirkung zukommt, so müßten andere Wege (etwa Hodenimpfung u. dgl.) behufs Gewinnung, bzw. Isolierung eines für experimentelle Untersuchungen geeigneten Paravakzinestammes eingeschlagen werden.

Literatur.

1) v. Pirquet, Die Paravakzine (Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 15. 1915. H. 5; daselbst die mir nicht zugänglich gewesene französische Literatur.)

2) Lipschütz, B., (In v. Prowazeks Handb. d. pathogen. Protozoen. Bd. 1. H. 2 u. im Handb. d. pathogen. Mikroorganism. von Kolle-Wassermann. 2. Aufl. Bd. 8.)

(G. C.)

Nachdruck verboten.

Ungezieferbekämpfung mit Blausäuredämpfen[1]).

[Aus dem Hygienischen Institute der deutschen Universität Prag.]

Von Oberstabsarzt Prof. **Oskar Bail** und **Josef Cancik.**

Durch Coquillet wurde im Jahre 1886 die Vernichtung von Insektenschädlingen mittels Blausäuredämpfen angeregt und später sowohl auf Bäumen selbst, die während der Vergasung durch etwa 2 Stunden mit Zelten überdeckt wurden, als auch in Häusern, Schiffen, Magazinen u. dgl. durchgeführt[2]).

Die Erfolge waren durchweg günstige; die verschiedensten Insekten konnten wirksam vernichtet werden, während Pflanzen selbst der Blausäurewirkung ziemlich widerstanden und die Giftigkeit des Gases für Menschen bei der entsprechenden Vorsicht Unglücksfälle vermeiden ließ.

In Europa, insbesondere Deutschland, fand die Methode in Escherich[3]) einen warmen Fürsprecher, und während des Krieges wurde sie zur Bekämpfung von Mühlenungeziefer praktisch verwendet. Größere Versuche stellte zunächst Heymons[4]) an, der nicht nur die hohe Wirkung gegen Mehlmotten feststellte, sondern auch nachwies, daß eine Vergiftungsgefahr durch Absorption der Dämpfe in Mehl nicht zu befürchten sei. Frickhinger[5]) berichtete über die erfolgreiche Durchführung einer Mühlenvergasung großen Stiles.

Nachdem bereits Heymann Blausäure gegen Läuse verwendet hatte, untersuchte Teichmann[6]) ihre Wirkung in dieser Hinsicht genauer, indem er zunächst in Laboratoriumsversuchen feststellte, daß Läuse und Nisse sicher bei 2 Vol.-Proz. Blausäure in 1, bei 2 Vol.-Proz. in 2, bei

1) Eingegangen den 16. Okt. 1917.

2) Literatur s. bei Escherich, Die angewandte Entomologie in den Vereinigten Staaten. Berlin (P. Parey) 1913 und Teichmann, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 83. 1917. S. 439.

3) Escherich, Umschau. Jahrg. 21. 1917. No. 5; Zeitschr. f. angew. Entomol. Bd. 3. 1916.

4) Heymons, Der Müller. Jahrg. 39. 1917. No. 21.

5) Frickhinger, Zeitschr. f. angew. Entomol. Bd. 4. 1917. S. 129.

6) Teichmann, Umschau. Jahrg. 21. 1917. No. 8 und Zeitschr. f. Hyg. Bd. 83.

0,5 Vol.-Proz. in 4 Stunden vernichtet werden können. Er hob die großen Vorteile des Verfahrens (starke Durchdringungskraft, leichte Entfernbarkeit, Unschädlichkeit gegenüber Farben, Metallen, Leder u. ähnl.) hervor, denen gegenüber die aus der Giftigkeit des Gases sich ergebenden Gefahren vermieden werden können. Teichmann berichtete auch nachträglich über größere Blausäureräucherungen, die er in ungezieferreichen Räumen mit sehr gutem Erfolge durchgeführt hatte.

Es lag nahe, die Wirkung der Blausäuredämpfe nunmehr auch auf andere schädliche und lästige Insekten auszudehnen, deren Bekämpfung gerade in den jetzigen Zeiten dringend und dabei mangels der genügenden Hilfsmittel recht schwierig geworden ist. In erster Linie ist hier die Wanzenplage zu nennen, die stellenweise erhebliche Ausdehnung angenommen hat. Namentlich in militärischen Wohnräumen, Spitälern, Kasernen und besonders Baracken war sie derart angestiegen, daß sehr bedeutende Mittel fast ohne Ergebnis aufgewendet worden waren. Der Grund des Ueberhandnehmens der Wanzen liegt an vielen Stellen darin, daß die unterzubringende Mannschaft und deren Habseligkeiten rasch wechselten, womit eine vielfache Einschleppung gegeben war. Da die Notwendigkeit fortdauernder Bewohnung bestand, nicht aber die Möglichkeit einer beständigen peinlichsten Reinigung — ziemlich das einzige, aber sehr langwierige Mittel bei einmal eingetretener Verwanzung von Wohnräumen — so nahm die Plage im Laufe verhältnismäßig kurzer Zeit vielerorts eine Ausdehnung an, die nahe zu einer Unbewohnbarkeit der Räume führte.

Nun ist die Zahl der zur Wanzenvertilgung angegebenen Mittel groß, und es unterliegt keinem Zweifel, daß sie alle, wie etwa Sublimat, Kresole, Essigsäure, Terpentin, Insektenpulver, Wanzen in mehr oder minder kurzer Zeit zu töten vermögen; aber dafür ist es notwendig, daß diese Mittel mit den Insekten selbst in Berührung kommen, was schon in einer gewöhnlichen Wohnung bei einmaliger oder wenig wiederholter Anwendung kaum zu erreichen, bei Baracken und auch älteren, fugen- und ritzenreichen Räumen ganz unmöglich ist. Verschmieren und Vergipsen der Fugen ist natürlich viel wert, aber in gründlicher Weise schwer durchzuführen, und bei der sehr langen Lebensdauer der Tiere kann es eine Konservierung bedeuten, die zu einem Neuaufflammen der Plage führt, sobald die Ritzen sich wieder bilden. Baracken mit Doppelwänden sind natürlich überhaupt dieser Behandlung nicht zugänglich. Tünchen mit Kalk, mit oder ohne Zusatz, ist ein sehr zweifelhaftes Mittel. Bereits Taschenberg in Brehms Tierleben. Bd. 9. S. 654. beobachtete. daß mit Kalk bespritzte Wanzen weiterlebten, und Verff. beobachteten selbst die fast unglaubliche Erscheinung, daß eine an einer frischgetünchten Wand angeklebte Wanze die trocken gewordene Tünche abhob und weiterlebte. Ueberhaupt lassen sich in der Empfindlichkeit der Tiere große individuelle Unterschiede wahrnehmen. So erwies sich eine versuchte Mischung von Rohkresol in etwa 5-proz. Sodalösung sehr wirksam, und etwa 50 Wanzen erlagen der Benetzung damit in kürzester Zeit; nur ein Tier widerstand selbst wiederholter Anwendung des Mittels. Solche Vorkommnisse erschweren natürlich die gründliche Ausrottung des Ungeziefers, ganz abgesehen davon, daß über die Vernichtungsweise der Wanzeneier nur sehr wenig bekannt ist.

Bedenkt man diese Schwierigkeiten, denen sich für die augenblicklichen Verhältnisse noch die Unmöglichkeit der Beschaffung vieler Vertilgungsmittel zugesellt, so wird die Ausdehnung, welche die Plage viel-

fach gegenwärtig angenommen hat, begreiflich. Verff. haben Versuchen der Bekämpfung, namentlich in Spitalsbaracken, viele Zeit und Mühe zugewendet und der Heeresverwaltung nicht unbedeutende Kosten verursacht; das Ergebnis war bestenfalls eine zeitweise Minderung der Plage und die Erkenntnis, daß mit den bisherigen Mitteln eine Reinigung stark verwanzter Räume nur durch oft wiederholte, peinlichste Säuberung möglich ist. Der Wert aller angepriesenen Pulver und Flüssigkeiten ist ein sehr fraglicher.

Der Aufenthaltsort der Tiere in allen möglichen Fugen und Ritzen, sowie in der Wand der Wohnräume selbst läßt von vornherein nur gasförmige Mittel von der stärksten Wirkung auf Insekten als aussichtsvoll erscheinen. Ein solches besitzen wir bis zu einem gewissen Grade in der Schwefelung. Tatsächlich hat intensive Schwefelung, durch 2 Tage und Nächte hindurch im abgedichteten Raume fortgesetzt, einen stark verwanzten Tierstall (Zuchtstall für Meerschweinchen) für mehr als 1/2 Jahr so gut wie wanzenfrei erhalten: dann kam die Plage allmählich wieder. Kurzdauernde Schwefelung ist wenig wirksam, weil die Durchdringungskraft der schwefligen Säure viel zu gering ist, um in die engsten Schlupfwinkel der Tiere zu gelangen. Gegenwärtig ist Schwefel in genügender Menge nicht zu haben.

Es erschien daher geboten, die Dämpfe von Blausäure auch für die Entwanzung von Wohnungen zu versuchen. Bringt man ausgewachsene Tiere, wie Jugendstadien in die bei Insektensammlern üblichen Abtötungsfläschchen mit Cyankalium, so verhalten sie sich ebenso wie andere Insekten und gehen in kurzer Zeit zugrunde, obwohl die Konzentration der Cyanwasserstoffdämpfe in solchen Gefäßen nur eine ganz geringfügige sein kann. Meist bewahren die toten Tiere dabei ein sehr natürliches Aussehen, Beine und Fühler wie im Leben gestreckt. Von einer besonderen Widerstandsfähigkeit ist keine Rede, und die in größerem Maßstabe angestellten Versuche bestätigten die Brauchbarkeit der Blausäure vollkommen. Die Versuche wurden durch das Entgegenkommen der Kaliwerke-Aktiengesellschaft in Kolin ermöglicht, deren Direktor, Herr Dr. Max Stoecker, nicht nur die erforderlichen Mengen von Cyannatrium zur Verfügung stellte, sondern auch selbst sich an der Leitung der Versuche beteiligte, darunter das gefährliche Betreten der vergasten Zimmer (mit Sauerstoffapparat) und die Oeffnung der Fenster daselbst übernahm. Daß Versuche unter den Verhältnissen der Wirklichkeit (Vergasung eines stark verwanzten Zimmers in einer bewohnten, als Reservespital verwendeten Kaserne, sowie einer großen Spitalbaracke) unternommen werden konnten, ist dem großen Interesse zu danken, welches der Sanitätschef des Militärkommandos Prag dem Verfahren entgegenbrachte und welches er in jeder Weise förderte.

Es sei zunächst über Versuche in Zimmern des Hygienischen Institutes berichtet, wo die zum Versuche bestimmten Wanzen an verschiedenen Orten niedergelegt wurden; leider war es nur in wenigen Fällen möglich, auch Läuse in Beobachtung zu nehmen, da deren Beschaffung gerade in den Versuchszeiten nicht gelang. Dagegen wurde in einigen Versuchen die etwaige Wirkung der Blausäure auf Bakterienzuchten und angetrocknete Bakterien untersucht.

Die Versuchswanzen, und zwar stets sowohl ausgewachsene Tiere als Jugendzustände, wurden in der Menge von je 10—20 Stücken, deren Lebendigkeit durch energische Beweglichkeit leicht festzustellen war, in Papierkapseln eingeschlossen, also in einer durchaus nicht leicht zugänglichen Hülle. Im ersten der mitgeteilten Versuche bestanden diese Hüllen aus Schreibmaschinenpapier, dessen Ränder mit Gummi arabicum verklebt waren, in allen anderen wurden Kapseln aus gewöhnlichem Schreibpapier verwendet, die nach Art der Kapseln für medizinische Pulver geschlossen waren. Es war

leicht durch Halten gegen das Fenster die Beweglichkeit der meisten eingeschlossenen Tiere unmittelbar vor Beginn der Vergasung festzustellen. Wanzeneier wurden sowohl in offenen Wägegläschen, als in mit Watte verschlossenen Eprouvetten, als auch auf ihrer natürlichen Unterlage (abgehobene, stark verwanzte Bretter von Bettgestellen, Aufhängebretter u. Aehnl.) der Vergasung ausgesetzt. Die wenigen Läuse, welche erlangt werden konnten, befanden sich mit einigen Nissen zusammen in mit Watte verschlossenen Eprouvetten.

Die Entwickelung der Cyanwasserstoffdämpfe erfolgte durch Eintragen des in Brikettform zur Verfügung stehenden, technischen (rund 90-proz.) Cyannatriums in verdünnte Schwefelsäure. In entsprechend große Holzbottiche kam zuerst Leitungswasser, dann Schwefelsäure und in die heiße Verdünnung das Cyannatrium, in Papierdüten eingeschlossen, um eine allzu stürmische Entwickelung von Blausäure zu verzögern. Es ist ratsam, die Bottiche möglichst groß zu nehmen, da sonst leicht ein Ueberschäumen stattfindet, was zur Bildung schwer entfernbarer Flecken auf dem Fußboden (Berlinerblau) Veranlassung geben kann.

Wegen der Leichtigkeit der Dämpfe ist sorgfältige Abdichtung des Zimmers erforderlich. Gut schließende Fenster bedürfen keiner besonderen Dichtung, die sonst entweder in der gewöhnlichen Weise mittels Ueberklebens von breiten Papierstreifen, oder besser durch Auftragen von plastischem Ton über die Fugen erfolgt. Mit Ton wurde auch die Tür, nach Ansetzen der Vergasung, von außen geschlossen, ebenso die Oeffnungen der Wasserabflüsse, während Ventilationsöffnungen in der Wand oder Offentüren mit Papier verklebt wurden. Nicht unwichtig erscheint bei der leichten Löslichkeit der Blausäure in Wasser und ihrer Giftigkeit, daß im vergasten Zimmer sich keine Flüssigkeiten befinden, welche das Gas zu absorbieren vermöchten. Eben wegen der Giftigkeit ist natürlich auch eine genaue Untersuchung der Durchlässigkeit der Zwischendecken erforderlich, um bei Arbeiten in bewohnten Häusern ein Ausströmen in andere Räume zu vermeiden.

Handelt es sich um kleinere und namentlich um einzelne Räume, so kann man das Eintragen des Cyanalkalis in die Säure ohne Sicherheitsapparate vornehmen, indem man die Papierdüten mit dem Präparate einlegt und sich sofort aus dem Zimmer entfernt. Macht die Größe des Raumes die Aufstellung mehrerer Entwickelungsgefäße notwendig, so muß der Atemapparat mit Sauerstoffbombe verwendet werden. Dieser ist in jedem Falle nach Beendigung der Vergasung notwendig, wenn es sich darum handelt, durch Lüftung das Gift aus dem Zimmer zu entfernen, was durch Herstellung von Gegenzug leicht gelingt. Sind die Verhältnisse der Lüftung halbwegs günstige, so ist ein kleineres Zimmer stets nach etwa 10 Minuten ohne besondere Belästigung betretbar gewesen. Bei der Giftigkeit des Gases wird man in dieser Hinsicht lieber etwas mehr als weniger warten. Gut ist ja in dieser Hinsicht die große Empfindlichkeit des Menschen gegen Blausäure, die durch die Sinne schon geringste Spuren wahrzunehmen gestattet. — Nicht unwichtig ist eine weitere Bemerkung, die sich auf die Entleerung der für die Gasentwickelung gebrauchten Gefäße bezieht. Meist ist die Gasbildung daselbst keine ganz vollständige, und die Gefäße enthalten beträchtliche Mengen von Blausäure, was man bei Annäherung an dieselben sofort spürt. Die Entleerung, welche über einer großen Wasserableitungsmuschel, bei reichlich strömendem Wasserhahn erfolgen soll, muß daher wenigstens mit angehaltenem Atem oder, besonders bei nur kurzer Versuchsdauer, mit Sauerstoffatmung vorgenommen werden.

Trotz der großen Durchdringungskraft der Blausäuredämpfe wird man natürlich ihren Zutritt überall erleichtern, was durch Oeffnen von Schränken, Lockerstellen von Bettmatratzen u. dgl., ähnlich wie bei der Raumdesinfektion mit Formalin, zu erreichen sein wird. Sonst braucht, von der Entfernung von Flüssigkeiten abgesehen, im Zimmer nichts verändert zu werden, da die Blausäure viel zu schwach ist, um irgendwelche Gegenstände (blanke Metalle, Farben) anzugreifen, ein sehr großer Vorzug der schwefligen Säure gegenüber.

Versuch I. Kurszimmer des Hygienischen Institutes, Rauminhalt 216 cbm. Das Zimmer hat 5 gut schließende Doppelfenster, 1 Tür auf den Gang, durch welche das Zimmer betreten wird, und eine zweite, in einen kleinen, einfenstrigen Raum, der als Dunkelkammer für optische Versuche dient; diese wurde während der Vergasung zwar geschlossen gehalten, aber nicht abgedichtet. Die Ventilationsöffnungen in der Wand waren mit Papier verklebt, die Abgüsse der 4 Wasserableitungen mit Ton gedichtet, ebenso die Gangtür von außen, nach Beginn der Vergasung. Verwendet wurden 11,6 kg Cyannatrium, 17 l Schwefelsäure von 60 Be und $34^1/_2$ l Wasser, in 2 am Boden des Zimmers aufgestellten Holzbottichen. Beide schäumten während des Versuches über und ließen kaum entfernbare, blaue Flecken auf dem Stabfußboden des Zimmers zurück. Der Berechnung nach mußte die Luft bei dieser Menge der Reagentien etwa 2 Vol-Proz. Cyanwasserstoff enthalten; denn 11,6 kg 90-proz. NaCN entsprechen 10,44 kg reinen

Cyanmetalls, welche theoretisch $\frac{10,44 \times 27}{49} = 5,75$ kg HCN liefern. Erfahrungsgemäß bleibt in den Bottichen eine mit 10 Proz. angenommene Menge Blausäure zurück, so daß tatsächlich nur 5,175 kg HCN für die Zimmerluft erhalten werden. 1 l HCN wiegt 1,2096 g, bei 0° und 760 mm. 1 kg technischen NaCN lieferte also rund 455 l HCN, somit die Gesamtmenge der in Aktion tretenden NaCN etwa 4550 l HCN, was auf 216 cbm Raum eine Konzentration von 2,1 Vol.-Proz. ergibt.

Beginn des Versuches um 5 Uhr nachmittags, Eröffnung des Zimmers am anderen Tage 8 Uhr morgens, also nach 15-stündiger Einwirkung des Gases. Verwendet wurden 13 Proben mit lebenden Wanzen verschiedener Entwickelung, eingeschlossen in dicht verklebte Papierhüllen aus Schreibmaschinenpapier, die in folgender Weise untergebracht, bzw. versteckt waren:

No. 1.	Papierhülse mit	12 Wanzen,	auf den Mitteltisch frei hingelegt.
No. 2.	„ „	10 „	auf den Laborationsschrank in etwa 2 m Höhe frei hingelegt.
No. 3.	„ „	11 „	in dem an der Zimmerwand in etwa 1 m Höhe, nahe der Tür hängenden Kasten für die Elemente des Zimmertelephons, dessen Tür (Schiebetür) gut schließt.
No. 4.	„ „	10 „	im mittleren Fache eines Glasschrankes, dessen Tür versperrt wurde, Schlüssel im Schlosse stecken gelassen.
No. 5.	„ „	11 „	in der Ritze zwischen Tischplatte und Schublade, vorn, sehr eng.
No. 6.	„ „	8 „	in der Ritze zwischen Schublade und Seitenwange eines Tisches, ganz hinten.
No. 7.	„ „	10 „	Eintritt des Wasserableitungssiphons in den Fußboden; liegt etwas tiefer als der Fußboden des Zimmers, von einem Brette bedeckt.
No. 8.	„ „	12 „	enger Spalt zwischen Digestorium und Zimmerwand.
No. 9.	„ „	10 „	eingeschoben zwischen Glas und Bild eines eingerahmten Bildes.
No. 10.	„ „	11 „	Spalte zwischen der Steingutwaschmuschel und der Zimmerwand.
No. 11.	„ „	12 „	Ritze zwischen den zusammengefügten Brettern einer Tischplatte, sehr eng, durch das Papier ganz ausgefüllt.
No. 12.	„ „	14 „	an der Zimmerdecke zwischen dieser und der Glühlampenkugel, sehr enger Spalt.
No. 13.	„ „	10 „	in einer künstlich hergestellten engen Ritze zwischen Türrahmen und Wand.

Die beiden Proben 14 und 15 mit je 10 Wanzen wurden, der Vergasung nicht ausgesetzt, außerhalb des Raumes aufbewahrt; sämtliche Tiere waren zur Zeit der Versuchsbeendigung vollebendig.

Die wiederholte Untersuchung der Luft des Ganges während der Nacht ergab keine mit den Sinnen wahrnehmbaren Spuren von Blausäuredämpfen. Nach Oeffnung zweier Fenster und Herstellung von Zugventilation war das Zimmer nach etwa 10 Minuten ohne Belästigung betretbar, nur in der Nähe der Bottiche trat Reizung der Schleimhäute auf. Die Eröffnung der Papierhüllen zeigte sämtliche Wanzen vollkommen bewegungslos, Beine und Fühler in ganz natürlicher Lage. Alle Hüllen wurden in je eine Petri-Schale entleert, wobei sich herausstellte, daß in der Versuchsnummer 12 außer den Wanzen 3 ganz unversehrte, frische Eier vorhanden waren. Beobachtung der Tiere, die bald eintrockneten, durch 7, der Eier durch 12 Tage, ergab vollkommene Abtötung.

Es waren somit in diesem Versuche bei einer beiläufigen Konzentration der Blausäure von 2 Vol-Proz. alle Versuchstiere und auch deren Eier vernichtet, die Dämpfe hatten bei der langen Einwirkungsdauer jeden versteckten Punkt des Zimmers erreicht, wobei hier nochmals auf die sehr dichte Einhüllung der Wanzen in verklebten Papierhüllen hinzuweisen ist.

Die folgenden Versuche, sowohl mit der Konzentration der Dämpfe, als mit der Dauer ihrer Einwirkung herabzugehen, beides Umstände,

die für praktische Anwendung des Verfahrens, sowohl mit Rücksicht auf die Kosten, wie auf die möglichste Verminderung der Vergiftungsgefahr, von großer Bedeutung sind, wurden in kleineren Zimmern des Institutes angestellt.

Waschzimmer im 2. Stocke des Hygienischen Institutes, Rauminhalt 72 cbm. Ein Fenster, dicht schließend, Tür sowie die Abläufe zweier großer Wassermuscheln mit Ton gedichtet, Wandventilationsöffnungen mit Papier verklebt. Die Entwickelung des Gases erfolgte in einem Holzbottich. Verwendet wurden für eine berechnete Konzentration von 1,5 Vol.-Proz.: 2,9 kg NaCN, 4,3 l H_2SO_4 und 8,6 l Wasser.

No. 1.	Papierkapsel mit	10 Wanzen	frei am Tische hingelegt, ebendaselbst typisch gewachsene Plattenagarkulturen von Staphylococcus aureus und Dysenterie Flexner, Deckel lose aufgelegt, Bouillonkulturen beider Bakterien in Eprouvetten mit Watteverschluß, ebenso an Leinwand angetrocknete beide Bakterien.
No. 2.	„ „	10 „	frei am Fußboden, etwa 1 m vom Gasentwickelungsbottich entfernt; ebendaselbst die gleichen Kulturen wie bei No. 1.
No. 3.	„ „	8 „	in verschlossene Tischschublade hingelegt; die Schublade schließt sehr gut mit nur sehr engen Ritzen.
No. 4.	„ „	10 „	in einem geräumigen, mit Kleie gefüllten Glasgefäße, so daß die Kapsel von einer etwa 4 cm hohen Kleieschicht bedeckt ist.
No. 5.	„ „	10 „	in Ritze zwischen Fensterrahmen und Wand.
No. 6.	„ „	10 „	zwischen den Blättern eines uneingebundenen, etwa 400 Seiten starken Buches, in Tischhöhe liegend.
No. 7.	„ „	10 „	frei in einem geschlossenen, aber große Ritzen aufweisenden Glasschranke.
No. 8.	„ „	10 „	und etwa 20 Eiern in der Tasche eines an der Wand hängenden Mannschaftsmantels.
No. 9.	„ „	13 „	ebenda, im Aermelumschlage.
No. 10.	„ „	16 „	in einer Ritze zwischen Türrahmen und Wand.
No. 11.	„ „	10 „	eingerollt in eine 7-fache Lage von etwa 1 cm starker Watte, am Tisch hingelegt.
No. 12.	„ „	10 „	frei auf einem etwa 2 m hohen Glasschranke.

Der Versuch begann um $4^1/_4$ Uhr nachmittags, um $6^1/_4$ Uhr wurde gelüftet; das Zimmer war nach etwa $^1/_4$ Stunde ohne besondere Belästigung betretbar. Sämtliche Wanzen waren ohne Bewegung, aber — und das macht den Versuch besonders interessant — auch die in einer Papierkapsel eingeschlossenen Kontrollwanzen. Diese Kontrolle stand, ebenso wie die Kontrollbakterien zu den No. 1 und 2, während der Vergasung und der Lüftung am Boden des Ganges unmittelbar gegenüber der Tür des Versuchszimmers, welche bei der Lüftung ebenso wie das Zimmerfenster geöffnet wurde. Da die Besichtigung der Wanzen vor dem Versuche im durchfallenden Lichte durch das Papier hindurch die Beweglichkeit der Tiere ergeben hatte, war das Ergebnis der Lähmung der Tiere bei der bekannten, durch die Versuche neuerlich bewiesenen Lebenszähigkeit von Wanzen nur dadurch erklärlich, daß die aus dem Zimmer strömende, mit HCN beladene Luft die Papierkapsel getroffen und trotz der geringen Konzentration die Wanzen geschädigt hatte. Daß nur von einer Schädigung die Rede sein konnte, bewies der Umstand, daß 1 der 10 Kontrollwanzen sich bald nach Verbringung in eine Schale erholt, sowie daß am nächsten Tage 5 Tiere sich vollbeweglich zeigten und durch die 14-tägige Beobachtungszeit (ohne jede Nahrung) blieben. Die andere Hälfte der Kontrolltiere war, ebenso wie die sämtlichen der Vergasung ausgesetzten Wanzen, tot, die Eier zeigten keine Entwickelung.

Es hatte somit nicht nur die im Zimmer herrschende Konzentration von 1,5 Vol.-Proz. HCN während 2 Stunden vollkommene Abtötung aller Insekten bewirkt, sondern eine ungemein viel geringere Konzentration, die, jedenfalls immer abnehmend, höchstens $^1/_4$ Stunde lang eingewirkt hatte, war schon hinreichend, schwere Schädigung und teilweisen Tod bei 10 Wanzen herbeizuführen. Diese starke Empfindlicheit gegen Blau-

säure erinnert ganz an die Verhältnisse, die bei der Abtötung von Insekten im Cyankaliglase der Sammler herrschen, und forderte zu Versuchen auf, mit Konzentration und Dauer der Einwirkung noch weiter herabzugehen.

Ueber die Versuche mit Bakterien ist wenig zu sagen. Sie wurden mit Flüssigkeitszuchten (unter bloßem Watteverschluß) und auf feuchten Flächen (Agarschalen, so gut wie offen) einerseits, angetrockneten Bakterien andererseits angestellt, weil erwartet wurde, daß wenigstens erstere, vermöge der Löslichkeit der Blausäure, eine Beeinflussung zeigen würden. Besteht eine solche, so kann sie nur äußerst geringfügig sein; denn alle Bakterien, gleichgültig, wie sie dem Gase ausgesetzt waren, gingen bei Uebertragung auf Agar, wie auf Bouillon schon über Nacht an, ohne einen irgend bemerkenswerten Unterschied gegen die Kontrollen zu zeigen. Von einer Raumdesinfektion durch HCN ist somit nichts zu erwarten. Ebenso wie bei der Verwendung der HCN zur Bekämpfung von Baumschädlingen grüne Gewächse die Dämpfe ohne Schaden aushalten, trifft dies auch für die farblosen, niederen Pflanzen zu.

Ein Versuch mit der berechneten Konzentration von etwa 1 Vol.-Proz. HCN wurde am folgenden Tage im gleichen Raume wie der vorhergehend mitgeteilte angestellt. Bei sonst gleicher Versuchsanordnung wurden verwendet 1,95 kg NaCN, 2,88 l H_2SO_4 und 5,76 l H_2O. Beginn um 9 Uhr 35 Min., Schluß 11 Uhr 5 Min.

No. 1.	Papierkapsel mit	10 Wanzen,	frei auf den Zimmertisch gelegt; daselbst auch ein Wägeglas mit vielen Eiern unter lockerem Watteverschluß.
No. 2.	„ „	10 „	frei auf den Fußboden, etwa $1^1/_2$ m vom Gasbottiche entfernt, hingelegt, daselbst auch Wägeglas mit vielen Eiern, ganz ohne Verschluß.
No. 3.	„ „	10 „	in einer nur mit sehr feinen Ritzen schließenden Tischschublade; daselbst auch ein Brett, das mit Wanzen besonders junger Entwicklungsstadien und Eiern dicht besetzt ist.
No. 4.	„ „	10 „	in einem Glasgefäße mit Kleie, diese über der Kapsel etwa 4 cm hoch.
No. 5.	„ „	12 „	in einer 7-fachen Lage Watte am Tische hingelegt; daselbst auch ein Wägeglas mit Eiern.
No. 6.	„ „	10 „	zwischen den Blättern eines uneingebundenen Buches, das in einem schlecht schließenden Glasschranke lag.
No. 7.	„ „	10 „	in einer Ritze zwischen Fensterrahmen und Mauer.
No. 8.	„ „	9 „	im Aermelumschlage eines an der Wand hängenden Mannschaftsmantels.

Zu dem Versuche gehören noch die Kontrollen, die Papierkapseln 9 und 10 mit je 10 Wanzen. No. 10 befand sich während der Vergasung in einem Nebenzimmer, No. 9 wurde am Gange außerhalb des Versuchszimmers in die künstlich etwas erweiterte Fuge zwischen Türrahmen und Mauer eingeschoben; die Probe befand sich somit außerhalb des vergasten Raumes, mit dem sie nur durch die Undichtigkeit zwischen Tür und Mauer in Verbindung stand. Alle anderen Fugen der Tür waren mit Ton gedichtet. Bei tiefem Atmen an der Fuge konnte man etwas Ausströmen von HCN bemerken, jedenfalls aber war die Konzentration äußerst gering. Während des Versuches wurde der Zustand der Wanzen in Probe 9 wiederholt untersucht. Soweit man im durchfallenden Lichte durch das Papier hindurch merken konnte, waren die Wanzen zunächst gut beweglich. nach $^1/_2$ Stunde bewegte sich nur noch ein Tier; bei Ende des Versuches waren alle Tiere ebenso wie die aller Versuchsproben unbeweglich, während die Kontrollen in No. 10 vollständig freie Beweglichkeit aufwiesen. Alle Versuchswanzen waren definitiv abgestorben, aus keiner der Eierproben entwickelten sich junge Tiere; in der Probe 9 zeigten am nächsten Tage 2 Tiere Beweglichkeit der Beine, ohne daß sie zum Kriechen zu bringen waren, sie starben am nächste Tage auch ab.

Der Erfolg dieses Versuches muß wieder als ein sehr günstiger bezeichnet werden: eine nur $1^1/_2$-stündige Einwirkung der berechneten Konzentration von 1 Vol.-Proz. HCN hat vollständige Abtötung aller

Wanzen und Eier, die hier zum Teil an der Stelle ihrer natürlichen Entwicklung verwendet werden konnten (ausgehobenes Brett in einer dichten Tischschublade), herbeigeführt. Der Versuch mit Papierkapsel 9 zeigt wieder, daß schon sehr geringe Konzentrationen, die durch die Sinne eben noch wahrnehmbar sind, schwere Schädigung aller und den Tod vieler der zur Probe genommenen Wanzen herbeiführen konnten. Es wurde daher die Stärke der HCN noch weiter vermindert.

Zum Versuche diente eine der Assistentenwohnungen im Institute. Dieselbe mit einem Gesamtrauminhalte von rund 130 cbm besteht aus 2 nahezu quadratischen Zimmern, die durch eine mittlere, ständig ausgehobene Tür verbunden sind und hintereinander liegen, so daß nur ein Eingang vom Gange aus vorhanden ist. Jedes Zimmer besitzt ein gut schließendes Doppelfenster, das eine ist an die Zentralheizung angeschlossen, das andere besitzt einen Gasofen. Die Wandventilationen wurden mit Papier verklebt, die Eingangstür nach Ansetzen der Vergasung von außen mit Ton verschlossen. Zur berechneten Konzentration von 0,5 Vol.-Proz. wurden 1,7 kg Cyannatrium mit 2,6 l H_2SO_4 und 5,2 l Wasser in einem Holzbottiche angesetzt, der in der Türöffnung zwischen den beiden Zimmern stand. Die Vergasung wurde nach genau $1^1/_2$-stündiger Dauer unterbrochen, die Ventilation erfolgte innerhalb $^1/_4$ Stunde. Es zeigte sich, daß innerhalb dieser Zeit eine vollständige Zersetzung des Cyannatriums nicht eingetreten war, da der Bottich noch große Mengen unzersetzter Stücke desselben enthielt. Die Luftkonzentration war daher beträchtlich unter der berechneten Menge geblieben.

A. Im rückwärtigen Zimmer:

Papierkapsel	1 mit	10 Wanzen,	zwischen den Roßhaarmatratzen des Bettes.
„	2 „	13 „	zwischen Einlagebrettern und Gestell des Bettes.
„	3 „	12 „	im Wäscheschrank, unter Wäsche, Schrank lose geschlossen.
„	4 „	10 „	in einem Holzkoffer unter Kleidern, Kofferdeckel handbreit offen.
„	5 „	11 „	hinter Spiegel, zwischen diesem und Wand.

B. Im vorderen Zimmer:

Papierkapsel	6 mit	10 Wanzen,	unter dem Polster eines Schlafsofas.
„	7 „	11 „	fast fugenlos schließende Tischschublade, möglichst gut eingeschoben.
„	8 „	10 „	frei am Schreibtische liegend.
„	9 „	10 „	bei denen auch 4 frische Eier sich befinden, ganz an an der Tür, frei am Fußboden liegend.
„	10 „	10 „	eingeschoben in eine künstlich erzeugte Ritze zwischen Fensterrahmen und Wand.

Ueberdies waren noch im Versuche 3 mit Watte verschlossene Probiergläschen mit je 30—40 Wanzeneiern bei den Proben 3, 4 und 9, und ein Gläschen mit 20 Kleiderläusen und etwa ebensoviel Nissen, beide bei No. 8.

Zur Kontrolle wurden außerhalb des Zimmers während der Vergasung 2 Papierkapseln mit je 10 Wanzen, 1 Gläschen mit Wanzeneiern und 1 mit 3 Läusen aufbewahrt. Nach dem Versuche waren die Kontrolltiere sämtlich lebendig, die Wanzeneier zeigten schon am nächsten Tage 2 junge Tiere, und in der Folge wimmelte es von solchen.

Zu Ende des Versuches waren die Wanzen und Läuse aller Proben unbeweglich, mit Ausnahme der in Probe 7, wo 1 Wanze Bewegung zeigte, die anderen nicht. Am anderen Tage waren in der Probe 7 6 Tiere munter geworden und lebten weiter, so daß nach 17 Tagen, während welcher Zeit die in eine mit Watte verschlossene, leere Eprouvette gebrachten Tiere auf einem Brutschranke standen, noch 5 Tiere, darunter 1 ganz junges Stadium, noch lebhafte Beweglichkeit zeigten. Ueberdies erholte sich am anderen Tage 1 Tier der Probe 1, das ebenfalls nach 17 Tagen noch Bewegungen zeigte, während alle anderen Wanzen dieser, sowie aller übrigen Proben und die Läuse endgültig tot waren. Keine der Eierproben zeigte irgendeine Entwickelung, während in der Kontrolle nach 17 Tagen eine große Anzahl ganz junger Tiere lebhaft beweglich war, nebenbei ein Beispiel für die bekannte Widerstandskraft der Insekten.

Die Konzentration der Blausäure kann in diesem Versuche, namentlich infolge unvollständiger Entwickelung, nur ganz wenige Zehntel Vol.-Proz. betragen haben, und dennoch muß der Erfolg als ein sehr günstiger bezeichnet werden, wenn er auch nicht ganz vollständig war

Merkwürdig gut waren die Wanzen der Probe 7 weggekommen, die anscheinend der Vergasung in der Tischschublade, die allerdings sehr gut schloß, frei ausgesetzt waren, während die Tiere in den Papierkapseln 1, 3, 4, 6 an viel versteckteren Orten sich befanden. Dennoch hatte dorthin die Blausäure besseren Zutritt gefunden als durch die engen Ritzen, mit denen die Lade an den Tisch anschloß, und nur in den Bettmatratzen hatte 1 von 10 Wanzen sich noch erholen können. Daß man bei einem wirklichen Wanzentilgungsversuche, ebenso wie etwa bei einer Raumdesinfektion mit Formalin, alle Türen offen lassen, kurz die Bedingungen der Gaseinwirkung möglichst günstig gestalten muß, geht daraus hervor. In dieser Hinsicht ist von Bedeutung, daß in allen Versuchen die in Ritzen, hinter Bildern und Spiegeln, zwischen Bettbrettern angebrachten Wanzen sich ausnahmslos abgetötet zeigten, selbst bei sehr geringer Blausäurekonzentration, daß also die bekannten Lieblingssitze der Verwanzung eines Wohnraums energisch beeinflußt werden.

Wichtig ist ferner, daß Wanzeneier sich der Vergasung gegenüber nicht widerstandsfähiger erwiesen als die entwickelten Tiere, bei denen übrigens zwischen Jugend und Altersstadien kein besonderer Unterschied besteht. Gerade im letztangeführten Versuche mit sehr geringer Blausäurekonzentration hätte eine unvollständige Abtötung der Eier erwartet werden können. Es ist also vollständige Abtötung der entwickelten Tiere auch ein Kennzeichen für die Vernichtung der Brut.

Es waren somit ermutigende Erfolge erzielt worden, welche zu einer praktischen Ausprobierung des Mittels geradezu aufforderten. Außer der Frage, ob und wie sich das Ungeziefer an seinem natürlichen Vorkommensorte verhält, war besonders das Vorurteil zu beseitigen, daß Blausäure wegen ihrer großen Giftigkeit in von Menschen dauernd bewohnten Häusern nicht anwendbar sei. Zwar lassen sich ganze Häuser (Mühlen, Speicher, Baracken) vor der Vergasung räumen, und dieselbe nimmt nur so verhältnismäßig kurze Zeit in Anspruch, daß die Räume bald wieder betretbar und bei der Flüchtigkeit der Dämpfe auch wieder bewohnbar sind. Eine Räumung des ganzen Gebäudes, in dem eine Vergasung vorgenommen werden soll, wird auch von den bisherigen Versuchern meist verlangt, so besonders von Frickhinger (a. a. O. S. 131).

Wenn sich aber zeigen ließ, daß auch einzelne Räume in einem Wohnhause der Vergasung ausgesetzt werden können, ohne daß deswegen eine Räumung der Nebenwohnungen stattzufinden braucht, und wenn dabei irgend üble Folgen nicht beobachtet werden können, so muß das letzte Bedenken, zu welchem sonst die Giftigkeit der Blausäure berechtigt, verschwinden. Naturgemäß wird man sich dieser stets bewußt bleiben, und die von allen Untersuchern gestellte Forderung, daß die Vergasung nur durch damit genau vertraute Personen ausgeführt werde, unter allen Umständen einhalten. Zugezogen muß derselben ein Arzt werden und gegebenenfalls, falls der ärztliche Leiter nicht über die nötige Erfahrung verfügt, ein Bausachverständiger. Nur dieser allein kann beurteilen, ob der Zustand einer Wohnung ein derartiger ist, daß voraussichtlich ein Ueberströmen von Blausäuregas in bewohnt bleibende Räume nicht stattfinden wird. Was in einem gutgebauten Hause mit massiven, undurchlässigen Zwischendecken ohne weiteres möglich ist, wird bei durchlässigen Zwischendecken und schlechtem Bauzustande zu verbieten sein oder nur unter besonderen Vorsichtsmaßregeln durchgeführt werden können.

Die Herrichtung der Wohnung für die Vergasung erfordert ebenfalls eingehende Sachkenntnis. Unter Einhaltung dieser Bedingungen ist aber, wie der folgende Versuch zeigt, eine Blausäurevergasung selbst in einzelnen Teilen eines bewohnten und bewohnt bleibenden Hauses möglich.

Für Großstädte kommt derartiges gewiß oft in Betracht, so z. B. wenn eine Mietswohnung nach einer unreinen Partei neubezogen werden soll. Dann kann leicht nur diese Wohnung hochgradig verwanzt sein, während alle anderen, die von reinlichen Familien bewohnt werden, ungezieferfrei sind. Dann hätte natürlich die Vergasung des ganzen Hauses keinen Sinn, während die der verwanzten Einzelwohnung dringend im Interesse nicht nur des neuen Mieters, sondern auch in dem des ganzen Hauses notwendig ist.

Der in dieser Hinsicht entscheidende Versuch konnte, dank der Unterstützung durch Herrn Sanitätschef, in einem Krankenzimmer einer als Reservespital benutzten Infanteriekaserne stattfinden. Die Wahl des Zimmers, dessen Nebenzimmer belegt blieben, wurde mit besonderer Vorsicht durchgeführt. Die Kaserne ist zwar in gutem Bauzustande mit durchwegs massiven Zwischendecken und starken Innenmauern, dennoch wurde das Versuchszimmer mit besonderer Sorgfalt ausgewählt, um jeden etwaigen Unglücksfall tunlichst auszuschließen. Es befand sich im 2. Stockwerke des Südflügels der Kaserne, über sich nur einen ganz unbewohnten, versperrten Bodenraum. An der Stirnseite des Gebäudeflügels liegen 2 Zimmer nebeneinander, das eine unmittelbar in der Fortsetzung des den ganzen Flügel durchziehenden Ganges, das andere, das eigentliche Versuchszimmer, daneben, ohne Türverbindung damit. Der Eingang dazu findet durch einen kleinen Seitengang statt, der vom Hauptgange abzweigt, eigens durch eine Gittertür abschließbar ist und die Mannschaftswaschvorrichtung enthält. Das Versuchszimmer hat einen Rauminhalt von 320,4 cbm, 1 Tür (zum Seitengange), 5 gutschließende Fenster, deren oberer Teil mit Klappflügeln versehen ist, und 1 Ofen. Wandventilationsöffnungen sind nicht vorhanden; das Rauchrohr des Ofens wurde herausgenommen und die Oeffnung dicht verschlossen, die Fenster wurden mit plastischem Ton gedichtet, ebenso die Tür nach Entwickelung des Gases von außen. Die Einrichtung, bestehend aus 34 Mannschaftsbetten mit Strohsäcken, Kopfpolstern, Wolldecken, Leintüchern, ferner Nachtkästchen, Wandbrettern, Bänken und Tischen, wurde ganz unverändert belassen, namentlich fand eine lockere Lagerung der Strohsäcke, eine Auseinandernahme der Bettbretter u. dgl. nicht statt. Zur Vergasung wurden verwendet: 10,8 kg Cyannatrium, 16 l H_2SO_4 und 32 l Wasser, verteilt auf 3 Holzbottiche, die ungefähr gleichweit voneinander auf dem Fußboden standen. Die berechnete Konzentration der Blausäure würde daher etwa 1,30 Vol.-Proz. entsprechen. Beginn des Versuches 9 Uhr 50 Min., Schluß 3 Uhr 20 Min. Während dieser Zeit war wohl im Seitengange in der Nähe der Tür, und zwar zweifellos durch die Ritzen zwischen Türrahmen und Mauer, Blausäure in Spuren wahrzunehmen, nicht aber im Nebenzimmer, das unter ständiger Kontrolle belegt blieb. Die Lüftung erfolgte durch Fenster und Tür und war in etwa $^1/_4$ Stunde bis zur Betretbarkeit des Raumes beendet. Klagen aus irgendwelchen Teilen des Gebäudes liefen nicht ein. Die Versuchsproben waren in folgender Weise verteilt:

Papierkapsel	1 mit	16 Wanzen,	auf dem Tische frei liegend. Ebendaselbst Agarplatten von Staphylococcus und Dysenterie Flexner, mit dem zugehörigen Deckel verschlossen, Bouillonkulturen und an Leinwand angetrocknete (ganz frisch bereitet) Kulturen der gleichen Bakterien in Eprouvetten mit Watteverschluß.
„	2 „	34 „	und den gleichen Bakterienkulturen wie unter 1, in einer Wollbettdecke mehrfach eingewickelt, am Fußboden in der Nähe der Tür.
„	3 „	16 „	und den gleichen Bakterienmaterial auf einem Wandbrett mit einer Militärkappe und einer Decke überdeckt.
„	4 „	28 „	an der Zimmerdecke, in der daselbst für die Hängelampe angebrachten Rolle.
„	5 „	10 „	in der Tasche eines Mannschaftsmantels; dieser gerollt und in Doppeldecke eingeschlagen, auf einem Bette liegend.
„	6 „	4 „	in den Umschlag einer Kappe eingelegt, an der Wand hängend.

Papierkapsel 7	mit	5	Wanzen,	und dem gleichen Bakterienmaterial wie in den Proben 1, 2, 3, in einem verschlossenen Nachtkästchen.
„ 8	„	20	„	zwischen einer Bettafel und der Wand, in Manneshöhe.
„ 9	„	12	„	im Innern des Strohes eines Strohsackes, der mit einer Decke und einem zweiten Strohsacke bedeckt war.
„ 10	„	11	„	in mehrfachen Lagen Zeitungspapiers in einem Strohschuh am Boden des Zimmers.
„ 11	„	10	„	unterhalb eines Strohsackes zwischen den Bettbrettern.
„ 12	„	19	„	in einem Brotsacke an der Wand hängend.
„ 13	„	12	„	versenkt in eine Ritze zwischen zwei Bodendielen.
„ 14	„	5	„	zwischen die Schlußflügel eines Fensters eingelegt.
„ 15	„	20	„	im Verbrennungsraume des eisernen Ofens.
„ 16	„	25	„	zwischen Pappdeckelschichten im Innern eines Strohkopfpolsters, das, mit Doppeldecke bedeckt, auf einem Bette lag.
„ 16	„	16	„	in einer 7-fachen Lage Zeitungspapier im Innern eines sonst unbedeckten Strohsackes.

Wanzeneier fanden sich in Menge an den Bettbrettern und Wandbrettern; eine davon entnommene Probe vor der Vergasung ergab in einer watteverschlossenen Eprouvette schon am nächsten Tage kleine Wanzenstadien und wimmelte dann von solchen. Die vergasten Eier blieben ganz ohne Entwickelung (mindestens 150), ebenso waren die zur Probe von verschiedenen Stellen des Zimmers mitgenommenen Insekten tot. Nach Beendigung des Versuches erwiesen sich alle Wanzen der 16 Proben vollkommen unbeweglich. Sie wurden in Eprouvetten gesammelt und durch 14 Tage weiterbeobachtet. Die Tiere aller Proben erwiesen sich als endgültig abgestorben, mit Ausnahme derjenigen in Probe No. 9. Von ihnen erwiesen sich bereits am nächsten Morgen 5 Wanzen, darunter 2 Jugendstadien, vollbeweglich und blieben es zumeist, so daß noch nach 14 Tagen die 3 großen Wanzen am Leben und gut beweglich waren. Was die im Zimmer selbst befindlichen Wanzen betrifft, so war es interessant, nach Beendigung des Versuches zu sehen, wie die Dielen unterhalb der Betten von sehr zahlreichen toten Wanzen bedeckt waren, die offenbar aus ihren Schlupfwinkeln hervorgekommen, dabei aber vom Tode überrascht worden waren. Am nächsten Morgen wurden bei der Reinigung des Zimmers große Mengen sämtlich toter Wanzen entfernt.

Die Eintragung des Cyannatriums geschah (Sauerstoffapparat) von dem der Eingangstür entferntesten Raume an um 11 Uhr vormittags und war in $^1/_4$ Stunde beendet, worauf auch die letzte Tür verschlossen und gedichtet wurde. Die Entwickelung von Dampfwolken aus den Bottichen konnte durch die Fenster beobachtet werden. Eine durch die Sinne wahrnehmbare Ausströmung von Gas fand auf dem Dache überhaupt nicht statt, an den Seitenwänden bemerkte man lediglich unmittelbar an den verklebten Ritzen bei tiefer Einatmung etwas. Die Eröffnung der Baracke erfolgte durch Aufstoßen der Fenster um 3 Uhr nachmittags, nach 4-stündiger Vergasung. Die Baracke war nach 20 Minuten gut betretbar.

Für die Untersuchung der Wirkung auf Wanzen war der Grundsatz eingehalten worden, den Zutritt des Gases zu den in der Baracke „einheimischen" Wanzen tunlichst zu erleichtern, was durch Hochstellen der Strohsäcke, Abnahme von Wandbrettern, schließlich auch durch Abhebung je eines Brettes der Innenwand erfolgte, letzteres, um den Gaszutritt in den Luftraum der Doppelbrettwände zu erleichtern. Sonst wurde nichts aus dem Raume entfernt (natürlich außer Flüssigkeiten, die niemals im Raume bleiben dürfen), im Gegenteil alle Monturen und sonstige Besitztümer der Kranken zur Reinigung in der Baracke belassen. Es erübrigt sich, zu bemerken, daß nach Beendigung des Versuches keinerlei Beschädigung an den Gegenständen zu bemerken war. Zur Kontrolle der Wirkung wurden insgesamt 42 Papierkapseln mit etwa 420 Wanzen verschiedener Stadien an ganz versteckten Orten untergebracht, darunter z. B. innerhalb des Strohs von Strohsäcken, die ihrerseits mit Decken und anderen Strohsäcken überdeckt waren, in einfachen bis 4-fachen Wolldecken eingewickelt, unter Brettern und Leisten, in Kästchen u. dgl. 4 solcher Papierkapseln waren außerhalb der Baracke unter Papierleisten, die an verschiedenen Stellen zur Dichtung der Fenster und Türen dienten, angebracht und ergaben, daß die Tiere darin schon nach $^1/_2$ Stunde großenteils, nach 4 Stunden sämtlich unbeweglich geworden und, ebenso wie alle sonstigen 420 Wanzen, abgestorben waren (18-tägige Beobachtung). Ueberdies wurden aber nach Beendigung des Versuches, wo genaue Besichtigung der sehr stark verwanzten Zimmer keine lebende Wanze mehr ergab, viele Hunderte der einheimischen Wanzen und gut 1000 Eier im Laboratorium weiter beobachtet, mit dem Ergebnisse, daß der Erfolg des Versuches in jeder Hinsicht ausschlaggebend war. Die in Eprouvetten mit Wattepfropfen bei der Vergasung versteckten Eier zeigten ebenfalls keine Entwickelung, während die Kontrolleier schon in den nächsten Tagen junge Tiere zeigten, die ohne jede Nahrung

noch nach 18 Tagen zu einem großen Teile lebten; auch die Kontrollwanzen hatten diese Zeit lebend überstanden.

Einige hundert Stück Blatta germanica waren außerdem, in Zigarettenschachteln eingeschlossen, an verschiedenen Stellen unten in der Baracke versteckt, sämtlich abgestorben. Nach der Vergasung ergab die Reinigung der Baracke ganze Haufen toter Wanzen und „Russen“, daneben tote Bücherskorpione als Nebenbefund, sowie einen toten Sperling, der sich in das Gebäude verirrt hatte. Der volle Erfolg der Entwanzung hält gegenwärtig noch an.

Während der Vergasung waren die etwa 13 m von der vergasten entfernten, sonst genau gleich großen Nachbarbaracken von Menschen geräumt worden, hauptsächlich die unter dem Winde liegende, eine ganz unnötige Vorsichtsmaßregel, da keine Spur des Ueberströmens von Blausäure wahrgenommen werden konnte.

Das Ergebnis des Versuches muß somit in bezug auf die Wanzenvernichtung als sehr günstig bezeichnet werden. Ganz durchgreifend war es freilich nicht, da eine Probe an einem raffiniert versteckten Orte (No. 9) nicht vollständig abgetötet war, ein Hinweis darauf, daß man, wie ja selbstverständlich, den Zutritt der Blausäure überallhin erleichtern, nicht, wie im Versuche, künstlich erschweren soll. Aber davon abgesehen, hat sich die Durchdringungskraft des Gases als außerordentlich erwiesen, wenn man nur das eine bedenkt, daß die Papierhüllen für die Versuchstiere selbst ein schwer erreichbares Versteck abgeben müssen. Was den Versuch mit Bakterien betrifft, so hatte er das gleiche Ergebnis wie der bereits mitgeteilte; auf eine bakterienvernichtende Wirkung des Cyanwasserstoffgases darf man nicht rechnen.

Die Wichtigkeit des Versuches in der anderen Hinsicht, daß man sich nicht zu scheuen braucht, die Vergasung von Räumen selbst innerhalb bewohnter Häuser unter selbstverständlicher Einhaltung der für ein derartiges Gift gebotenen Vorsichtsmaßregeln vorzunehmen, ist bereits betont worden.

Von großer Wichtigkeit ist gegenwärtig die Befreiung von Barackenunterkünften von Ungeziefer, das aus vielen Gründen in den Kriegsjahren daselbst in einer Weise zugenommen hat, daß bereits mehrfach die Bewohnbarkeit überhaupt in Frage gestellt ist. Meist handelt es sich um Wanzen, meist verbunden mit dem massenhaften Auftreten von Blatta germanica (hier als Russen bezeichnet), gelegentlich auch anderem Ungeziefer und Mäusen.

Die Anwendung von Gasen irgendwelcher Art stößt hier auf die Schwierigkeit, daß die Baracken mehr oder minder undicht sind, begegnet aber dafür dem Vorteil, daß es sich um ebenerdige Gebäude handelt, deren Abteilungswände weniger dicht oder so leicht entfernbar sind, daß die ganze Baracke als ein einziger großer Raum betrachtet werden kann, der auf einmal der Vergasung zugänglich ist.

Verff. ist aus Mitteilungen bekannt, daß bereits zur Zeit der Niederschrift der Versuche Vergasungen mit Blausäure in Baracken (Arbeiterbaracken der Reichsstickstoffwerke bei Merseburg) durchgeführt wurden; veröffentlicht ist darüber nichts. Ein eigener großer Versuch wurde in einer großen, 70 m langen Spitalsbaracke in Prag durchgeführt. Dieselbe besteht ganz aus Holz, die Wände sind doppelt, mit Luftraum, das Dach ist von Holz, mit Dachpappe gedeckt. Diese überzieht auch die Außenwände des Gebäudes, ohne daß man von einem dichten Ueberzuge reden könnte. Die Durchschnittshöhe beträgt 5,5 m, so daß ein Rauminhalt von rund 4200 cbm sich ergibt. Eingeteilt ist die Baracke in 4 große Krankenzimmer mit 3 kleinen, als Wärter- und Dienstzimmer dienenden Räumen, 3 Vorräumen und einem schmalen Verbindungsgang zum Aborte, beide aber ganz mit der Baracke in Verbindung und wie diese konstruiert.

Die Dichtung der Baracke erforderte eine beträchtliche Arbeit. Die Verbindungsstellen der einzelnen Pappstücke wurden mit einem Kalk-Gipsgemische verschmiert, ebenso die ziemlich breiten Fugen, welche bei der Verbindung der Dachkonstruktion

und der Fundamente mit den Holzwänden vorhanden waren. Die 60 Fenster wurden mit Streifen von Zeitungspapier verklebt, ebenso die Türen, bis auf eine, die erst nach Ansetzen der Vergasung mit Ton gedichtet wurde. Die Fenster wurden dabei nicht von innen verriegelt, um sie nach Beendigung der Vergasung von außen her aufstoßen zu können. Die Zahl der Holzbottiche, in denen die Blausäureentwickelung stattfand, betrug 5 zu je 100 und 12 zu je 50 l Inhalt, die derart verteilt wurden, daß auf die großen Krankenzimmer (rund 800 cbm) 2 große oder 4 kleine Bottiche kamen. Die großen Bottiche wurden mit je 32 l Wasser und 16 l Schwefelsäure (technisch von 60° Be) beschickt, die kleinen mit der Hälfte davon; in erstere kamen je 10,8, in letztere je 5,4 kg CNNa, insgesamt 118,8 kg. Diese Menge würde etwa 59,2 kg = rund 490 cbm HCN liefern; nach Abzug von etwa 10 Proz., die in den Bottichen zurückbleiben, ergeben die restlichen 440 cbm auf 4200 cbm Barackeninhalt eine Konzentration von etwas über 1 Vol.-Proz.

Durch die angestellten Versuche scheint erwiesen:

1) In der Blausäurevergasung steht ein ausgezeichnetes Mittel zur Bekämpfung der Wanzenplage in bewohnten Räumen zur Verfügung. Das Gas hat eine sehr starke Wirkung, nicht nur gegen Wanzen selbst, sondern auch gegen verschiedenes andere Ungeziefer; Eier werden den Versuchen nach gleich stark wie die ausgebildeten Tiere vernichtet. Eine Konzentration der Blausäuredämpfe von 1 Vol-Proz. der Berechnung nach genügt, um während 2—4-stündiger Einwirkung Wohnräume sicher freizumachen. Dabei muß man stets im Auge behalten, daß die berechnete Konzentration, unter Berücksichtigung von etwa 10 Proz. Verlust an dem zur Gaserzeugung notwendigen Cyannatrium, nur unter ganz besonders günstigen Dichtungsverhältnissen erreicht werden kann. Tatsächlich ergeben Luftuntersuchungen eine wesentlich geringere Konzentration, bestenfalls 0,6—0,4 Proz. Das rührt von der hohen Flüchtigkeit der Blausäure her, auf welche aber wieder ihre große Durchdringungskraft und ihre Wirkung auch in den verborgensten Schlupfwinkeln eines Raumes zurückzuführen ist. Wiederholt wurde festgestellt, daß Wanzenvergiftung nicht nur im vergasten Raume selbst, sondern auch außerhalb desselben an jenen Stellen stattfindet, wo das Gas durch weniger dichte Stellen ausströmen kann. Die Konzentration daselbst ist so gering, daß man die Blausäure mit den Sinnen (ein sehr empfindliches Reagens) eben erst wahrnehmen kann. Die Ungeziefervernichtung findet somit bereits bei Gasmengen, die wahrscheinlich noch viel weniger als 0,1 Proz. betragen, statt, und diese werden bei einer praktischen Vergasung auch in den entferntesten Ritzen erreicht werden. Gerade solche Stellen aber sind es, die sich den sonst gegen die Verwanzung gerichteten Maßnahmen am leichtesten entziehen.

2) Ein großer Vorteil der Blausäurevergasung ist ihre vollkommene Unschädlichkeit für alle Gegenstände in den Zimmern; blanke Metalle, Farben u. dgl. werden nicht angegriffen.

3) Die Entfernung der Blausäuredämpfe aus dem vergasten Raume erfolgt mit großer Leichtigkeit durch Ventilation ins Freie. Wenn man auch mit Rücksicht auf die Giftigkeit derselben in dieser Hinsicht eher mehr als weniger tun wird, so haben doch die Versuche ergeben, daß bei Fenster- und Türöffnung innerhalb etwa $^1/_4$ Stunde der Raum wieder betretbar und dann auch sofort beziehbar ist. Ein lange anhaftender Geruch, wie er die Schwefelungen so unangenehm macht, bleibt nie zurück.

4) Besondere Vorbereitungen für die Zimmervergasung sind nicht nötig. In gutgebauten Häusern können sie sich auf das Verschließen von Ventilations- und Ofenöffnungen, gegebenenfalls von Wasserabzugsröhren, sowie auf Abdichten der Türen mittels plastischen Tones beschränken. In ritzenreichen Gebäuden ist ein Verkleben der Fugen not-

wendig, ähnlich wie dies bei Schwefelungen oder Desinfektionen mit Formalin zu geschehen hat. Bei der großen Durchdringungskraft der Blausäure könnten im übrigen alle Einrichtungsgegenstände an ihren Plätzen bleiben, doch empfiehlt es sich auch hier, den Zutritt des Gases durch Lockerstellen von Strohsäcken und Polstern, Oeffnen von Schubladen und Schränken, in Betten Lockern der Bettgestelle u. ähnl. zu erleichtern. Flüssigkeiten sollen, wegen ihrer Lösungskraft für die Dämpfe, im Zimmer nicht vorhanden sein, auch feuchte Nahrungsmittel, feuchte Kleider sind aus dem Raume zu entfernen. Was trockene Nahrungsmittel betrifft, so können die Ergebnisse von Heymons, der Mehl nach Blausäurebehandlung unverändert und ungiftig fand, nach eigenen Erfahrungen an Kleie bestätigt werden; immerhin wird es sich als Vorsichtsmaßregel empfehlen, Nahrungsmittel im vergasten Raume nicht zu belassen. Handelt es sich aber etwa um Lebensmittelmagazine, so sollen die daselbst der Vergasung ausgesetzten Dinge nicht sofort, sondern erst nach Lüftung (wiederholtes Umschaufeln von Getreidehaufen u. dgl.) in Benutzung genommen werden; es ist zu erwarten, daß die bereits in größerem Umfange in die Wege geleiteten Mühlenvergasungen in dieser Hinsicht bald vollen Aufschluß erbringen werden.

5) Ganz allgemein erfordert die hohe Giftigkeit der Blausäure für Menschen besondere Vorsichtsmaßregeln bei der Ausführung der Vergasungen. Es ist sicher, daß man dieselbe nicht freigeben, sondern nur geprüften, vertrauenswürdigen und sich ihrer Verantwortung bewußten Personen anvertrauen kann. Im Anfange wenigstens dürfte zur Aufsicht die Heranziehung eines Arztes notwendig sein. Der Leiter der Vergasung untersucht zunächst den zu reinigenden Raum, gegebenenfalls unter Heranziehung eines Bausachverständigen, um einerseits das Programm der Vergasung festzustellen (Bestimmung des Rauminhaltes, der zu treffenden Dichtungsmaßnahmen), andererseits um zu prüfen, ob nicht ein Ueberströmen der Blausäure in bewohnte Räume möglich ist. Abgesehen von Undichtigkeiten, ist hier besonders auf die Art der Zwischendecken zu achten, da bei undichten die Gefahr einer Vergiftung des oberen Zimmers so groß wird, daß dasselbe entweder geräumt werden muß, oder die Vergasung überhaupt unterbleiben muß. Festzustellen ist ferner die Art, wie die Ventilation nach erfolgter Vergasung zu erfolgen hat.

6) Die Vergasung selbst hat unter Mitwirkung von mindestens zwei geübten Personen zu erfolgen, wobei es, wegen der vorzunehmenden Dichtungen, zweckmäßig ist, daß eine derselben in Bau- und Tapeziererarbeiten erfahren ist. Wie bereits erwähnt, kann die Gasentwickelung in kleineren Einzelräumen ohne besondere Apparate eingeleitet werden, wenn in die dazu bestimmten Holzbottiche zuerst Schwefelsäure-Wasser und sodann die auf 1 Vol.-Proz. berechnete Menge Cyannatrium, in Papier verpackt, eingeführt wird. Dann ist immer Zeit genug, vor der heftigen Gasbildung das Zimmer zu verlassen, dessen Tür dann sofort, am besten mit Ton abgedichtet wird. Bei Vergasung großer Räume oder mehrerer Einzelräume, die miteinander in Verbindung stehen, muß das Eintragen des Cyannatriums in die in Mehrzahl aufgestellten Bottiche mittels Sauerstoffapparates vorgenommen werden, wobei 2 so ausgerüstete Personen anwesend sein müssen. Denn für den Fall, daß der mit der Eintragung beschäftigte Mann durch Versagen der Atmung einen Unfall erleidet, muß die Hilfsperson ihn sofort aus dem Raume entfernen können, der inzwischen durch die entwickelte Blausäure sonst leicht

unbetretbar geworden sein kann. Nach Verschluß der Eingangstür haben die mit der Ausführung betrauten Personen, oder mindestens ständig eine derselben, in der unmittelbaren Nähe des vergasten Raumes zu bleiben, zu prüfen, ob auf den Gang oder sonstwohin (auch in die daneben, unter- und oberhalb befindlichen Zimmer) eine Ausströmung von Blausäure stattfindet, wozu die Sinne nicht nur ein brauchbares, sondern auch ein sehr feines Reagens abgeben. Geringe Spuren von Blausäure werden besonders in der Nähe der Tür sehr oft zu merken sein, ohne daß daraus ein besonderer Nachteil zu fürchten wäre; immerhin sind auch dann Vorkehrungen zu treffen, die sich im Offenhalten von Fenstern wohl überall genügend leicht durchführen lassen. Je sorgfältiger die Untersuchung des Bauzustandes vor der Vergasung erfolgt ist, um so weniger wird man später zu außerordentlichen Lüftungen gezwungen sein. Daß das Vorhandensein von Ventilationsschläuchen in den Mauern ganz besondere Sorgfalt erfordert, ist selbstverständlich.

7) Sehr vorteilhaft ist es, daß die Vergasung im allgemeinen kaum je länger als 4 Stunden ausgedehnt zu werden braucht, so daß für diese Zeit ein vielleicht notwendiges Räumen einer Nachbarwohnung meist durchführbar sein wird.

8) Wo immer es angeht, ist schon bei den Dichtungsarbeiten vor der Vergasung dafür zu sorgen, daß die spätere Lüftung von außen her, ohne Betreten des Raumes eingeleitet werden kann, was bei ebenerdiger Lage oder bei Gangfenstern möglich ist. Sonst hat das Betreten des Zimmers mit Sauerstoffapparat wieder gleichzeitig durch 2 damit ausgerüstete Personen zu erfolgen. Es muß dafür gesorgt sein, daß die aus der geöffneten Tür ausströmende Luft sofort durch in der Nähe befindliche Fenster entweicht, da deren Blausäurekonzentration leicht eine schadenbringende sein kann. Sollte dies nicht möglich sein, so muß die Tür sofort nach Einlassen der Mannschaft wieder geschlossen werden, worauf diese die Fenster öffnet, immer unter der Fürsorge, daß die Zimmerluft nicht unmittelbar in obere Räume einströmen kann. Bloße Fensteröffnung wird naturgemäß die Dauer der Lüftung verzögern. Ventilationsöffnungen, Ofenröhren u. dgl. bleiben natürlich gedichtet, bis die Blausäure entwichen ist. Als Reagens für die hinreichende Lüftung leisten wieder die Sinne den besten Dienst.

9) Eine gewisse Vorsicht erfordert die Entleerung der Gasbottiche. Es wurde immer beobachtet, daß diesen eine Zeitlang noch Blausäure entströmt, so daß, wenn bereits alles Gas aus dem Zimmer durch Lüften entfernt ist, in der Nähe der Bottiche noch Blausäureentwickelung zu spüren ist. Deshalb ist die Entleerung tunlichst rasch, dabei aber von den beteiligten Personen mit Vorsicht (Sauerstoffapparat oder wenigstens angehaltener Atem) durchzuführen, am besten so, daß der Bottich sofort über einer geräumigen Wasserleitungsmuschel, bei fließendem Wasserhahn in den Kanal entleert wird. Fehlen Wasser und Kanalleitungen, so bildet die spätere Entleerung der Bottiche den Gegenstand der Erwägung vor Anstellung des Versuches.

10) Der Leiter der Vergasung hat den Bezug des Cyannatriums von den Fabriken zu besorgen, wofür ihm eine eigene Giftlizenz ausgestellt wird. Er muß in der Lage sein, sich über entsprechende, vollständig absperrbare Räume zur Aufbewahrung des Giftes auszuweisen, und bleibt dafür verantwortlich, daß kein Mißbrauch getrieben werden kann. In den eigenen Versuchen war das Cyannatrium in Briketts von bestimmtem Gewichte gepreßt und eine Anzahl solcher in Blechkisten eingelötet, ein

Verfahren, welches sich wegen der Vermeidung langwierigen Wägens vor dem Versuche empfiehlt. Je nach dem Reinheitsgrade des Cyanmetalls ist die für 1 cbm Raum und 1 Vol.-Proz. nötige Cyanmenge ein für allemal berechnet, so daß sie dann nur mit der Zahl der zu vergasenden Kubikmeter zu multiplizieren ist. Von technischer Schwefelsäure mit etwa 60° Be wird dann die $1^1/_2$-fache Menge in Litern, von Wasser die doppelte Menge der Säure verwendet. Von Verwendung der vielfach leichter zu beschaffenden Salzsäure wurde abgesehen, weil einerseits Dämpfe der Säure unangenehm und vielleicht schädlich sind, andererseits weil das Entstehen von Additionsverbindungen befürchtet wurde und bei ihrer Anwendung die starke Erhitzung nicht auftritt, die bei Schwefelsäure die Gasentwickelung so sehr begünstigt.

11) Die Anwendung eigener Apparate zur Blausäureentwickelung (Cyanofumer) konnte nicht selbst studiert werden.

Bemerkungen zur Korrektur: Seit Absendung der vorliegenden Arbeit konnte die Cyanvergasung, dank der Unterstützung des Herrn Sanitätschefs des Militärkommandos, in sehr großem Umfange weiter geprüft und erprobt werden. Insbesondere war es möglich, auch Apparate herzustellen, deren Benutzung der des älteren Bottichverfahrens weit vorzuziehen ist. Darüber, wie über die gemachten Erfahrungen, wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden; hier soll nur erwähnt werden, daß bei Beendigung einer Vergasung die Betretbarkeit und Belegbarkeit des Raumes sehr wohl zu unterscheiden ist, da gewisse Einrichtungsgegenstände, darunter z. B. Strohsäcke, doch Blausäure durch einige Zeit festhalten und langsam abgeben, wodurch leicht Vergiftungen möglich werden. Solche Dinge müssen ausgiebigst gelüftet, Strohsäcke am besten gut ausgeklopft werden, wenn rasches Belegen der Räume notwendig wird. Auch hat sich herausgestellt, daß die Wirkung der geschilderten, im Hochsommer angestellten Versuche bei Vergasungen in kalter Jahreszeit nicht erreicht wurde, weshalb auch ein Anheizen im Winter zu vergasender Räume zu empfehlen ist. Schließlich haben sich Grenzen für die Wirkung der Vergasung herausgestellt; so dringt selbst Blausäure in größere Mengen aufeinandergeschichteten Papieres (Aktenstöße, aufgestellte Bücher von Bibliotheken) nicht mehr ein, auch dem Eindringen in größere Mengen von Stroh oder Heu, besonders anscheinend, wenn dasselbe auch nur in geringstem Grade feucht ist, stehen in ihren Einzelheiten noch nicht ganz aufgeklärte Schwierigkeiten entgegen. (G. C.)

Ueber Spät-, Dauerausscheider und Bazillenträger bei Typhus.

Von Oberstabsarzt Dr. **Otto Mayer,**
z. Z. Hygienischer Beirat beim obersten Sanitätsoffizier, Deutsche Militärmission Türkei.

Bei der Typhusbekämpfung im Südwesten Deutschlands besteht, in Anlehnung an das preußische Seuchengesetz, die Vorschrift, daß jede Person, die länger als 10 Wochen nach Krankheitsbeginn Typhusbazillen ausscheidet, als „Bazillenträger" zu behandeln ist.

Das Gesetz hat sich mit der „Dauerausscheidung" als solcher nicht befaßt, sondern spricht lediglich allgemein von „Bazillenträgern".

Der Spielraum, der dadurch geschaffen ist, hat praktische Bedeutung. Ein Teil dieser Personen wurde nämlich in den Typhusstationen später auf Grund wiederholter negativer Untersuchungen wieder aus den Bazillenträgerlisten gestrichen, die übrigen blieben in Beobachtung und gelten als Dauerausscheider.

Bezüglich des Zeitpunktes, wann die Diagnose „Dauerausscheidung bei Typhus" gestellt werden darf, ist noch keine vollkommene Einigung erzielt.

P. Frosch hat bei der Zusammenstellung der chronischen Typhusbazillenträger aus dem Material der ersten Jahre der Typhusbekämpfungsstationen im Südwesten des Deutschen Reiches alle Personen, die länger als 3 Monate Typhusbazillen ausschieden, als Dauerausscheider bezeichnet.

Er fand damals unter 6708 Typhuserkrankungen 166 solcher Personen = 2,47 Proz. Vorübergehende Ausscheider fanden sich 144 = 2,15 Proz.

Auch andere Beobachter aus der ersten Zeit der Typhusbekämpfung haben für die Stellung der Diagnose „Dauerträger" eine 3-monatige Ausscheidung von Typhusbazillen zugrunde gelegt.

Prigge nennt nur Personen, die über 1 Jahr ausscheiden „echte chronische Träger". Er gibt aus einer großen Menge von Typhuskranken ihre Zahl auf 5 Proz. an.

Gotschlich schlug auf der letzten Konferenz der Leiter der Typhusstationen am 3. Juni 1916 vor, nur dann echte Dauerausscheidung anzunehmen, wenn mindestens 2 durch einen längeren Zeitraum, z. B. 6 Monate bis 1 Jahr, getrennte positive Befunde vorliegen, oder wenn der Befund latenter Infektion eine ebenso lange oder noch längere Zeit nach einer unzweifelhaft festgestellten, vorangegangenen klinischen Typhuserkrankung folgt. Diesem Vorschlage kann ich mich nach meinen Erfahrungen nur voll anschließen.

Im Laufe der Zeit haben sich die Anforderungen auf die Stellung der schwerwiegenden Diagnose „Dauerträger von Typhusbazillen" verschärft.

Die Gründe, weshalb in dieser Frage bisher noch keine völlige Einigung erzielt werden konnte, sind verschiedene.

Man muß zunächst mit der Unterschiebung falschen Materials rechnen, besonders in Gegenden, in denen die Bevölkerung weiß, daß auf die Diagnose „Bazillenträger" polizeiliche Verordnungen erlassen werden. Dann ist es, besonders aus ländlichen Bezirken, oft schwer, das Material in frischem Zustande in die Untersuchungsanstalt zu bekommen. Diese Transportschwierigkeiten bedingen nach meinen Erfahrungen zu nicht unerheblichem Teil die Tatsache, daß in der wärmeren Jahreszeit, trotz größerer Typhusverbreitung, weniger positive Typhusdiagnosen bei der Stuhluntersuchung gestellt werden, als im Winter.

Aber auch die besten äußeren Bedingungen können die Frage nicht lösen, da die oft sehr langen Pausen in der Ausscheidung überhaupt, wie die wechselnde Menge der ausgeschiedenen Keime bei den einzelnen Personen eine große Rolle spielen und schließlich unsere gegenwärtigen Methoden zur Auffindung der Typhusbazillen im Stuhle noch verbesserungsbedürftig sind.

Alle diese Punkte veranlassen zu der Forderung, daß sowohl zur Stellung der Diagnose Bazillenträger bzw. Spätausscheider wie Dauerträger die einwandfreie Beschaffung des Materials und eine möglichst ofte Wiederholung der Untersuchung gesetzlich ermöglicht wird.

Die Untersuchungsstationen sollten in der Herbeischaffung des Materials eine größere Bewegungsfreiheit erhalten, als die gegenwärtigen gesetzlichen Bestimmungen dies zulassen. Eigentlich muß ja zurzeit die Beobachtung aufhören, wenn in der Rekonvaleszenz 2 oder höchstens 3 in 8-tägigen Zwischenräumen vorgenommene bakteriologische

Stuhl- und Urinuntersuchungen negatives Ergebnis aufgewiesen haben.

In Bayern kann auf Grund des Artikels 67 des Polizeistrafgesetzbuches die Beobachtung länger ausgedehnt werden.

Ich hatte in L. Gelegenheit, unter den Kriegsverhältnissen, die eine strengere gesetzliche Handhabung geboten, Erfahrungen zu sammeln, die als Grundlage für eine verschärftere polizeiliche Behandlung der Typhusbazillenträgerfrage dienen können.

Bei der Durchuntersuchung von 1215 in den Jahren 1915 und 1916 in L. bekannt gewordenen Typhusfällen aus der französischen Zivilbevölkerung, deren Hauptzahl auf eine Ende 1915 ausgebrochene Wasserepidemie zurückzuführen ist, wurde folgendermaßen verfahren:

Jeder klinisch sichere Typhuskranke wurde natürlich ohne weiteres als Ansteckungsquelle betrachtet, jeder verdächtige Kranke bis zum Schwinden des Verdachts vom Vorbeugungsstandpunkt aus wie ein sicherer Typhuskranker behandelt. Jeder Rekonvaleszent wurde so lange als ansteckungsfähig angesehen, bis 12, vom 10. Tage nach der Entfieberung in 4-tägigen Zwischenräumen vorgenommene bakteriologische Untersuchungen von Stuhl und Urin das Freisein von Typhusbazillen ergeben hatten.

Die Umgebung Kranker wurde bakteriologisch nach gesunden Typhusbazillenträgern abgesucht.

Die bakteriologischen Stuhluntersuchungen wurden also in der Hauptsache in L. lediglich zu dem Zwecke angestellt, die vorübergehenden und dauernden Typhusbazillenausscheider zu ermitteln.

Zur Sicherung der Diagnose „Typhus“ wurde nur in Zweifelsfällen bakteriologisch eingegriffen, und zwar sowohl durch die Gruber-Widalsche Reaktion, wie durch die Züchtung der Typhusbazillen aus dem Blute.

Diese Methoden haben uns in allen in Betracht kommenden Fällen gute Dienste geleistet.

Um sicher zu gehen, daß kein falsches Untersuchungsmaterial untergeschoben wurde, waren besondere Einrichtungen getroffen.

In den in Frage kommenden Krankenanstalten wurden Zimmer für Stuhlabsetzung eingerichtet. Zur Ueberwachung wurde ein freiwilliger Pfleger vom Roten Kreuz kommandiert, der über die Stuhlabsetzung Liste zu führen hatte. In dem einen Pavillon waren je 2 Stuhlabsetzungszimmer für Männer, Frauen und Kinder, in den anderen Häusern 1 Zimmer eingerichtet. In den Zimmern befanden sich Nachtstühle. Zur Desinfektion der Hände wurden Waschschüsseln mit 1 Prom. Sublimat bereitgehalten. In Nachtgeschirre im Innern der Nachtstühle wurden Teller aus gepreßter, starker Pappe eingelegt. Die Rekonvaleszenten mußten hierauf ihre Stühle absetzen. Der freiwillige Pfleger nahm das Untersuchungsmaterial vom Pappteller, nachdem er sich überzeugt hatte, daß es frisch entleert war, und verbrachte für gewöhnlich nur 3 Löffelchen voll in die gebräuchlichen Versandgefäße (Glasröhrchen, mit Kork verschlossen, an dem sich ein kleiner Blechlöffel zur Entnahme des Materials befindet; Blech- und darüber Holzschutzhülse). Das Material wurde genau etikettiert, außerdem noch ein gedruckter Begleitzettel mitgegeben. Die benützten Pappteller wurden mittels zweier Pincetten von dem Pfleger in einen bereitgehaltenen, großen Blecheimer, der mit verdünntem Kresolwasser gefüllt war, verbracht. Ein weiterer Eimer mit der gleichen Desinfektionslösung diente zur Desinfektion der Nachtstühle. Um Verwechslungen zu vermeiden, erhielt jeder Franzose, der das

Tabelle II.

Ausscheider nach Krankheit.

Dauer der Ausscheidung von Typhusbazillen nach Wochen.

Alter	Männlich	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	19	21	22	23	24	25	26	27	30	34	36	39	53	60	65	67	69	77	78	80
1—6	3	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	1	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7—14	10	.	.	.	2	.	1	2	3	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15—20	7	1	.	.	.	1	.	2	1	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
21—30	4	.	.	.	.	.	1	1	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
31—40	2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.
41—50	2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.
51—60	3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.
61—70	3	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1
	34	2	.	.	2	1	2	6	5	.	1	2	1	1	1	.	.	.	.	2	.	.	.	1	.	.	1	1	1	.	1	.	.	.	1	1	.	1
	Weiblich																																					
1—6	—	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7—14	8	.	1	.	1	.	2	.	.	.	2	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15—20	6	.	.	.	.	.	.	1	2	.	.	.	.	1	.	.	1	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
21—30	20	1	.	.	2	.	2	.	.	2	4	.	.	1	1	.	.	1	1	.	2	.	.	1	.	1	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.
31—40	9	.	.	.	.	.	2	.	.	1	.	.	.	.	3	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	1	.
41—50	11	.	.	.	1	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	1	.	1	.	1	1	.	2	1	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.
51—60	4	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.
61—70	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	59	2	1	.	4	1	6	1	2	3	6	.	.	2	7	.	2	2	1	1	3	1	1	2	1	1	2	1	1	1	.	1	1	1	.	.	1	.

Zimmer benutzen mußte, eine Karte mit seiner Listennummer ausgehändigt, die beim Verlassen des Zimmers zurückgegeben werden mußte.

Im Schreibzimmer des Pflegers war ein Depot von Papptellern, Versandgefäßen, Begleitzetteln und Desinfektionsmitteln angelegt.

Nach gleichem Muster war für Militärpersonen im Lazarett eine Gelegenheit zur Stuhlabsetzung geschaffen.

Das gesamte Untersuchungsmaterial wurde durch einen täglich zwischen L. und dem E. H. O. verkehrenden Boten, Pfleger vom Roten Kreuz, in das bakteriologische Laboratorium des beratenden Hygienikers gesandt, wo das Material unmittelbar nach Ankunft zur Untersuchung verarbeitet wurde. Die Resultate wurden umgehend übermittelt. Die Stuhlabsetzung wurde bei den internierten Kranken von den zuständigen Anstaltsärzten, bei den in ihrer Behausung belassenen Rekonvaleszenten von den Aerzten der Bekämpfungskommission oder der französischen Polizei veranlaßt. Alle erhielten eine gedruckte Anweisung ausgehändigt, auf der die Termine der Stuhlabsetzung angegeben waren. Bei Nichteinhaltung der Termine war sofortige Internierung angedroht.

Waren die geforderten Schlußuntersuchungen negativ, so wurden die Rekonvaleszenten zunächst außer Beobachtung gesetzt, jedoch wurde später eine neue Durchuntersuchungsreihe begonnen, um etwaige, beim 1. Untersuchungszyklus nicht aufgefundene Bazillenträger bei der 2. Durchuntersuchung noch feststellen zu können.

Personen, in deren Ausleerung bei diesen orientierenden Untersuchungen Typhusbazillen gefunden worden waren, wurden als Bazillenträger erklärt. Im ganzen wurden 93 Personen, 7,65 Proz. aller Kranken, mehr oder minder lange Zeit, 7 über 1 Jahr lang, als Typhusbazillenträger festgestellt, dazu noch 21 gesunde Bazillenträger ermittelt. Die meisten Bazillenträger entstanden in den Armenvierteln. Sie wurden in den Rekonvaleszentenhäusern in besonderen Zimmern vereinigt, erhielten eigene Aborte angewiesen, wurden eingehendst belehrt und zur peinlichsten Sauberkeit und Desinfektion ihrer Hände nach dem Stuhlgang angehalten, mußten sich alle 4 Tage zur Stuhlabsetzung begeben und wurden erst aus den Rekonvaleszentenhäusern entlassen, wenn die fortgesetzten Stuhluntersuchungen von der letzten Bazillenausscheidung ab 3 Monate lang negativ gewesen waren. An der Internierung der Bazillenausscheider in den Rekonvaleszentenhäusern wurde streng festgehalten. Nur in 8 Fällen wurde der Aufenthalt zu Hause genehmigt. Es handelte sich hier um sehr vermögende Leute, die ein ganzes Haus zur Verfügung hatten und die gleichen Vorschriften wie für die Internierten betreffs eigenen Zimmers, getrennten Abortes und Durchführung der erforderlichen Desinfektionsmaßnahmen einhalten konnten. Auch sie mußten sich alle 4 Tage zur Stuhlabsetzung einfinden, und zwar in dem erwähnten Pavillon, und wurden erst für unschädlich erklärt, wenn sie 3 Monate lang bazillenfrei gewesen waren.

In ihrem Hause wurde durch die deutschen Aerzte von Zeit zu Zeit eine Besichtigung auf Einhaltung der gegebenen Vorschriften vorgenommen. Im Falle des Zuwiderhandelns hatten sie sofortige Internierung in einem Rekonvaleszentenhause zu gewärtigen.

Das Ergebnis der bakteriologischen Durchuntersuchungen bei den Bazillenträgern ist in die beifolgende Tabelle I eingetragen.

Die Resultate sind in so einwandfreier Form, was Materialentnahme anbelangt, und solcher Ausdehnung, wie in L. bisher bei keiner größeren Epidemie, erhoben worden und gewinnen dadurch besondere Beachtung.

Die Stuhlproben kamen entweder noch am gleichen oder doch am nächsten Tage nach der Absetzung zur bakteriologischen Beobachtung und wurden unter meiner Aufsicht von jahrelang geschultem Personal verarbeitet.

Es wurden dabei auch alle neueren Verfahren, die der Verbesserung der Züchtung von Typhusbazillen aus dem Stuhle dienen, wie das Kuhnsche Bolus-, das Bierastsche Petroläther-, das v. Wiesnersche Gallenanreicherungsverfahren, neben der von Otto Mayer angegebenen Spielart des Abschwemmungsverfahrens nach Lentz-Tietz von Malachitgrünagar auf v. Drigalski-Conradische Lackmusmilchzuckeragarplatten benutzt. Ueber den Vergleich dieser Verfahren wird an anderer Stelle berichtet[1]).

Ueber die Dauer der bis Anfang Juni 1917, einem Zeitraume von $1^1/_2$ Jahren seit Beginn der bakteriologischen Stuhluntersuchungen, bei den einzelnen Personen festgestellten Ausscheidungszeit, und das Verhältnis zu Geschlecht und Alter gibt die beigefügte Tabelle II Aufschluß.

Aus ihr ist ersichtlich: Von 1215 Kranken der Epidemie und aus den Ende 1916 in Angriff genommenen endemischen Typhusherden L.s wurden bei 93 Personen Typhusbazillen im Stuhle nachgewiesen = 7,65 Proz. oder rund 7,7 Proz.

Von diesen schieden bis 10 Wochen nach Beginn der Erkrankung aus 45 = 48,4 Proz.; alle anderen schieden über 10 Wochen aus und mußten nach dem Grundsatz der Typhusbekämpfung im Südwesten des Deutschen Reiches als Typhusbazillenträger erklärt werden.

Aus der Zahl aller Ausscheider waren demnach 51,6 Proz. Spätausscheider geworden.

Auf alle Kranken berechnet, ergäbe das 48 Spätausscheider = 3,95 Proz. der Kranken oder rund 4 Proz. (entsprechend dem von Lentz angegebenen Prozentsatz).

Unter den letzteren wurden die Typhusbazillen zwischen 11 und 16 Wochen noch bei 16 Personen nachgewiesen. Nimmt man von diesen an, daß sie als dauernd bakteriologisch genesen zu betrachten sind, so ergeben sich 32 Personen = 34,4 Proz. aller festgestellten Ausscheider und 2,6 Proz. der Kranken, die über 4 Monate lang Typhusbazillen ausschieden, die meisten 7—8 Monate, einer 1 Jahr lang, und 7 = 7,5 Proz. der Ausscheider über die Dauer eines Jahres.

Auf die Gesamtzahl der Kranken berechnet, hatten sich also nur 7 = 0,58 Proz. zu nachgewiesenen, echten, chronischen Typhusbazillenträgern entwickelt (nach Prigge, Gottschlich).

Fornet gibt den Prozentsatz an Typhuswirten, die sich unter den Augen der Typhusstationen bei seit 1914 beobachteten Typhusfällen entwickelt haben, auf 1,8 Proz. an.

Auffallend war der verhältnismäßig große Prozentsatz an scheinbaren Heilungen noch innerhalb des ersten Jahres trotz recht langer Ausscheidung. Prigge weist nach Erfahrungen in Saarbrücken auch auf eine nicht so selten innerhalb des 1. Jahres erfolgende Heilung hin. Die günstigen Resultate in L. könnten, wenn anders es sich um wirkliche Heilungen handelt, was später noch erörtert wird, auf die lang andauernde Anstaltsbehandlung und Pflege, besonders in der Rekonvaleszenz, zurückzuführen sein, der ich schon

1) Mayer, Otto, Vergleichende Untersuchungen über Malachitgrünagar usf. (München. med. Wochenschr. 1917. S. 1151. Feldärztliche Beilage.)

seit Jahren das Wort rede und die ich für das beste Mittel zur Verhütung von Dauerträgern halte. Ich habe schon früher auf die Gründung von Bazillenträgerheimen zur Verhinderung der Dauerausscheidung und zur hygienischen Schulung hingewiesen. In L. habe ich diese Gesichtspunkte in die Praxis übersetzt.

Was das Geschlecht anbetrifft, so überwiegt bei den Ausscheidern, wie dies ja schon v. Forster angegeben hat, das weibliche Geschlecht.

59 weiblichen Ausscheidern standen 34 männliche gegenüber oder 63,4 Proz. weibliche und 36,6 Proz. männliche Bazillenausscheider.

Die Spätausscheider verteilen sich ähnlich:

Von den Ausscheidern jenseits der 10. Woche waren 33 Frauen = 68,75 Proz. und 15 Männer = 31,25 Proz., von den sicher chronischen Bazillenträgern 4 Frauen und 3 Männer.

Das Verhältnis ist also bei den Spätausscheidern wie 2,2 : 1, bei den sicher nachgewiesenen Dauerausscheidern wie 1,33 : 1. Nach anderen Autoren ist es im allgemeinen für Frauen etwas höher, nämlich ungefähr 3 : 1.

Der Einfluß des Lebensalters auf die Ausbildung chronischer Ausscheidungsherde von Typhusbazillen im menschlichen Körper trat noch deutlicher hervor, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

Verteilung der Spätausscheider auf die einzelnen Lebensjahre:

Jahre	männliche 10—16 Wochen	männliche über 16 Wochen	männliche über 1 Jahr	weibliche 10—16 Wochen	weibliche über 16 Wochen	weibliche über 1 Jahr
1—6	2	—	—	—	—	—
7—14	1	1	—	1	1	—
15—20	—	1	—	2	1	—
21—30	—	1	—	2	6	1
31—40	—	1	1	3	1	2
41—50	1	1	—	1	7	1
51—60	—	2	1	2	1	—
61—70	1	—	1	—	1	—

Besonders bei den weiblichen Personen ist deutlich, daß das Alter jenseits des 21. Jahres zu längerer Ausscheidung neigt, bei den männlichen Personen tritt auch noch das höhere Alter jenseits des 50. Jahres für echtes Dauerträgertum hervor.

Auch diese Beobachtungen decken sich mit früheren, die besonders von Klinger und Prigge veröffentlicht sind.

Um die Typhusbazillen aus den oberen Darmabschnitten in die Stuhlmassen zu befördern und so feststellen zu können, ob sich unter den scheinbar Bazillenfreien nicht doch noch Ausscheider befinden, wurde im Monat April an eine größere Anzahl von Personen, besonders solche, die lange Zeit hindurch Typhusbazillen beherbergt hatten, ein Abführmittel gegeben, und zwar nach Hirschbruch Podophyllin 0,02, Aloë 0,2 in Gelatinekapseln.

Dies Mittel wurde auch den echten Dauerträgern verabreicht, um die Beeinflussung der Darmflora beobachten zu können. Die Verabreichung erfolgte abends. Bis zum nächsten Morgen war eine breiigflüssige Stuhlentleerung vorhanden, die keine Beschwerden verursachte.

Bei den ständigen chronischen Ausscheidern wurden nach der Darreichung des Abführmittels die Typhusbazillen eine Zeitlang etwas verringert, doch war das höchstwahrscheinlich nur eine Folgeerscheinung der Verdünnung des Stuhles.

Typhusbazillen wurden nur bei 1 Person wieder nachgewiesen, die 11 Monate lang pausiert hatte, und bei der in den Monaten Mai bis Oktober 1916 nicht weniger als 38 Stuhluntersuchungen negativ verlaufen waren, nachdem sie vorher 23 Wochen lang Typhusbazillen ausgeschieden hatte.

Die hier möglicherweise durch das Abführmittel offenbar gewordene periodische Ausscheidung war bei dieser Epidemie überhaupt bei mehreren Personen deutlich hervorgetreten. Besonders sind No. 69, 76, 82, 87 und 93 der Liste zu nennen, bei denen Pausen bis zu fast 6 Monaten festgestellt wurden.

Eine größere Anzahl dieser Art von Ausscheidern entgeht der Feststellung, wenn bei ihnen nicht, wie dies in L. durchgeführt wurde, fortgesetzt mit nur kurzen Zwischenräumen untersucht wird.

Aus meinen Beobachtungen in der Untersuchungsstation Landau i. d. Pfalz soll hier ein ähnlicher Fall angeführt werden:

In einer Heil- und Pflegeanstalt wurde in der Umgebung einer Typhusbazillenträgerin am 2. Aug. 1906 eine Frau G. bei einer Durchuntersuchung als gesunde Typhusbazillenträgerin ermittelt. 3 weitere Untersuchungen von Stuhl und Urin im Oktober 1906 waren negativ verlaufen. Man hatte deshalb damals angenommen, daß nur kurzdauernde Ausscheidung vorgelegen habe, wie dies ja bei gesunden Typhusbazillenträgern ohne nachweisbar vorangegangene Erkrankung häufig ist. Eine weitere Untersuchung im Januar 1907 stellte aber nochmals das Vorhandensein von Typhusbazillen in den Stuhlentleerungen und eine im Februar 1907 vorgenommene auch im Urin fest.

In einem Zeitraum von 6 Monaten waren also bei der gesunden Person Typhusbazillen 2mal im Stuhl, 1mal im Urin nachgewiesen worden.

Dies wies auf chronisches Trägertum hin. Die Frau wurde deshalb auch in weiterer Beobachtung behalten. Da aber je eine im Februar, März und April 1907 vorgenommene bakteriologische Stuhl- und Urinuntersuchung negativ verlaufen war, glaubte sich die Anstaltsleitung berechtigt, eine bakteriologische Genesung anzunehmen, und hob die Internierungsmaßnahmen auf.

Um aber trotzdem sicher zu gehen, wurden die bakteriologischen Untersuchungen später wieder aufgenommen. 2 Untersuchungen im Januar und 1 im Juli 1909 waren negativ, ebenso eine im Januar 1911.

Da in der Abteilung immer wieder Typhusfälle vorkamen, regte ich im Jahre 1913 nochmals die Fortsetzung der Untersuchungen an. Am 18. Febr. 1913 wurde die Gruber-Widalsche Reaktion des Blutserums der Frau mit negativem Ergebnis angestellt. 2 Stuhluntersuchungen, eine am 19. Febr. und eine am 4. Juli 1913, waren ebenfalls negativ.

Im April 1914 ersuchte ich die Anstaltsleitung, alle 6 Tage Stuhl- und Urinproben zur Untersuchung einzusenden. Dabei ergaben sich folgende Resultate: 23. April 1914 Stuhl und Urin negativ; 29. April 1914 Stuhl Typhusbazillen, Urin negativ; 6., 15., 23., 29. Mai, 5. Juni Stuhl und Urin negativ; 10. und 19. Juni Stuhl Typhusbazillen; 25. Juni, 3. Juli Stuhl und Urin negativ; 10. Juli Stuhl Typhusbazillen; 22., 24. Juli, 1. Aug. 1914 Stuhl und Urin negativ.

Nach einer 7-jährigen Lücke wurde also durch diese Untersuchungsreihe, die in ungefähr 6-tägigen Pausen durchgeführt wurde, festgestellt, daß die G. doch chronische Typhusbazillenträgerin ist. Am 1. Aug. 1914 rückte ich ins Feld ab. Die Untersuchungen wurden von da ab nur noch alle Monate einmal ausgeführt. Wie mir mein Vertreter gemeldet hat, sind 27 vom 1. Aug. 1914 bis 9. Jan. 1917 in monatlichen Pausen ausgeführten Untersuchungen von Stuhl und Urin der G. seitdem negativ ausgefallen.

Prigge berichtet ebenfalls über Pausen von 2—5 Monaten und freie Abschnitte bis zu 3 Jahren und tritt für fortlaufende Untersuchung ein. Vilbois stellte bei täglicher Untersuchung in 1 Falle 52 negative Befunde zwischen 2 positiven fest.

Eine Anzahl von Ausscheidern kann also nur dadurch festgestellt werden, daß man fortgesetzt über längere Zeit in kurzen Pausen untersucht.

Das oben angeführte Beispiel aus der Untersuchungsstation Landau legt im Verein mit den Beobachtungen in

L. der Typhusbekämpfung die Pflicht nahe, häufig und durch lange Zeiträume, mindestens 1 Jahr lang, von Beginn der Rekonvaleszenz gerechnet, zu untersuchen, um alle Bazillenträger ausfindig machen zu können.

Die Resultate bezüglich der Auffindung von Spätausscheidern nach Typhus wären sicherlich in L. noch weit bessere gewesen, wenn man gleich zu Beginn der Epidemie bei allen Genesenden eine längere Untersuchungsreihe hätte durchführen können. Die fortlaufende Untersuchung wurde anfangs aber nur bei Personen gemacht, bei denen innerhalb der festgesetzten 4 Schlußuntersuchungen Typhusbazillen gefunden worden waren.

Der Grund hierfür war ein äußerer, nämlich die Vielgestaltigkeit der Bekämpfungsaufgaben, die anfangs alle verfügbaren Hilfskräfte in Anspruch nahm.

Später wurden die Schlußuntersuchungen auf 12 ausgedehnt. Die Versäumnis der ersten Zeit wurde durch Wiederaufnahme des Untersuchungszyklus im April und Mai 1916 nachgeholt. Es wurde dadurch eine ganze Reihe von Spätausscheidern festgestellt. Weitere chronische Ausscheider sind dann noch bei Umgebungsuntersuchungen von Kontaktinfektionen, die sie in der Zwischenzeit veranlaßt hatten, ermittelt worden.

So dürfte die Zahl der chronischen Typhusbazillenausscheider, die bei der L.er Epidemie entstanden sind, nunmehr nach $1^1/_2$-jähriger Beobachtung doch noch ziemlich lückenlos ermittelt worden sein.

Angesichts der häufig festgestellten Pausen von 6 Monaten und in 1 Falle sogar bis zu 1 Jahr erhebt sich die Frage, wie sind jene Ausscheider zu bewerten, die jenseits der 10. Woche bis zur Dauer 1 Jahres ausschieden, dann aber bei wiederholten Untersuchungen negativ befunden werden.

Auch die L.er über $1^1/_2$ Jahre ausgedehnten und eingehenden Untersuchungen konnten diese Frage für die Mehrzahl der Personen noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Ich neige zu der Ansicht, daß sich bei vielen von ihnen doch noch latente Herde im Körper befinden, was sich bei jahrelang fortgesetzter Beobachtung, ebenso wie dies in dem 1 Fall in L. möglich war, durch Nachweis einer schubweisen Ausscheidung müßte feststellen lassen und auch festgestellt werden wird, wenn sich mir hierzu weiter Gelegenheit bietet.

Das echte chronische Trägertum läßt sich in einer größeren Anzahl von Fällen eben erst durch eine jahrelang fortgesetzte Beobachtung aufdecken.

Die 2mal wöchentlich bis zu 3-monatiger Bazillenfreiheit durchgeführte Untersuchung in L., das Beispiel aus der Pfalz und die übrigen Beobachtungen über periodische Ausscheidung lehren also, daß die gesetzlichen Handhaben zur periodischen Beobachtung solcher Personen erweitert werden sollten.

Bis zur Dauer 1 Jahres sollte die Untersuchungsstation unbegrenztes Recht auf Einforderung von Untersuchungsmaterial und Absetzung der Stuhlproben in einem Krankenhause oder dergleichen haben, von da ab aber auch noch eine periodische Beobachtung vornehmen dürfen.

Nur auf diese Weise wird es gelingen, allmählich alle chronischen Ausscheider von Typhusbazillen ermitteln zu können.

Ueber Typhusbazillenausscheider ohne nachweisbare vorausgegangene Krankheit, sogenannte gesunde Bazillenträger, hat sich der Herr Reichskommissar für die Typhusbekämpfung im Südwesten des Deutschen Reiches, Geheimrat Dr. Wodtke, in einer der letzten Versammlungen der Leiter der Typhusstationen folgendermaßen geäußert:

„Es scheinen von Bazillenträgern nicht selten sehr leichte Typhusinfektionen, namentlich von Kindern auszugehen, die kaum beachtet werden und über die auch Aerzte wegen der Geringfügigkeit der Erscheinungen hinweggehen. Nach dem Durchgang durch den kindlichen Körper ist aber der Typhusbacillus aggressiver und virulenter geworden, so daß die dann folgenden Kontaktinfektionen, die sogar eine Explosionsepidemie vortäuschen können, es ungemein erschweren, den Faden bis zu den Bazillenträgern zurückzuverfolgen".

In der Literatur ist auch schon darauf hingewiesen worden, daß sich gesunde Bazillenträger in größerer Menge gegen Ende einer Epidemie entwickeln.

Ebenso hat Fornet die auch von mir häufig in der Pfalz gemachte Beobachtung eines familienweisen Auftretens von Typhuswirten (2, 3 oder sogar 4 in einer Familie) veröffentlicht.

Ueber letztere Punkte konnten in L. auch recht bemerkenswerte Erfahrungen gesammelt werden.

Im ganzen wurden 21 Bazillenträger ohne nachweisbar vorausgegangene Krankheit ermittelt. 2 von diesen erkrankten nachträglich an Typhus, und zwar eine 43 Tage nach der Feststellung als gesunde Bazillenträgerin, die übrigen waren stets gesund. Hauptsächlich handelte es sich um Kinder, die bei der vorzüglichen Anstaltspflege prächtig gediehen und trotz ihrer Typhusbazillen dicke, rote Backen hatten.

Die Zusammensetzung nach Alter, Geschlecht und Dauer der Ausscheidung ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Alter	männlich	Dauer der Ausscheidung nach Wochen			
		1	2	4	12
1—6	4	2	1	—	1
7—14	2	1	—	1	—
15—20	—	—	—	—	—
21—30	1 [1])	1	—	—	—
Sa.	7	4	1	1	1

Alter	weiblich	Dauer der Ausscheidung nach Wochen						
		1	6	9	13	13	16	23
1—6	2	1	1	—	—	—	—	—
7—14	2	1	—	1	—	—	—	—
15—20	2	1	—	—	1	—	—	—
21—30	5	2	1	—	—	—	1 [2])	1 [3])
31—40	2	1	—	—	—	1 [4])	—	—
41—50	1	—	—	—	1 [4])	—	—	—
Sa.	14	6	2	1	2	1	1	1

1) Ist später an Typhus erkrankt.
2) 43 Tage vor der Erkrankung Bazillenträgerin.
3) Wahrscheinlich doch Typhus in einem Frauenheim durchgemacht.
4) Voraussichtlich Typhus durchgemacht, nur nicht zugestanden.

Ta

Dauer der Ausscheidung bei 93 Spätausscheidern nach vorausgegangener Typhuserkrankung

liegende Ziffern = negatives Stuhlresultat

No.	Alter Jahre	Geschlecht	Erkrankt von bis	Jan. 1916	Febr. 1916	März 1916	April 1916	Mai 1916	Juni 1916	Juli 1916
1	27	weibl.	13. XII. 15 —	1, *3*	*4*	*4*	*2*	—	*1*	*4*
2	7½	männl.	5. XII. 15 —	*3*, 1	—	—	—	*8*	*5*	*5*
3	12	„	19. XII. 15 —	*1*, 1, *2*	*4*	*7*	*3*	*3*	*2*	—
4	24	„	13. XII. 15 —	1, *3*	*1*, 1, *3*	*2*, 1, *5*	*7*	*1*, 1, *6*	*5*	*3*
5	46	weibl.	15. XII. 15 —	1	2, *3*, 2	3, *1*, 2	6	*1*, 5, *2*	*8*	*4*
6	47	„	1. I. 16 —	2	*4*	*5*	—	—	*1*	*3*
7	10½	männl.	4. XII. 15 —	1, *2*	*5*	*5*	*3*	*3*	*1*	*3*
8	44	„	10. XII. 15 —	1	2, *2*, 1	*4*, 1, *2*, 1	1, *1*, 2	—	*3*	2, *6*
9	9	„	6. XII. 15 —	1, *3*	*4*	*7*	*4*	*3*	—	*4*
10	26	„	29. XI. 15 —	*3*, 1	*4*	*7*	*7*	—	*1*	*4*
11	35	weibl.	30. XI. 15 —	1, *2*	*4*	—	*9*	—	—	*3*
12	10	„	31. XII. 15 —	1, *3*	*6*	*5*	*5*	—	*3*	*4*
13	46	„	15. XII. 15 —	1, *2*	*4*	*5*	*5*	*2*	*3*	*5*
14	22	„	3. XII. 15 —	1, *3*	*4*	*4*	*6*	—	*1*	*4*
15	12	„	15. XII. 15 —	*1*, 2, *1*	*4*	*4*	*7*	—	*1*	*4*
16	15	männl.	7. XII. 15 —	*2*, 1	*1*	*6*	*7*	*5*	*1*	*4*
17	27	„	7. XII. 15 —	1, *3*	*4*	*2*	*4*	—	—	*1*
18	18½	weibl.	5. XII. 15 —	*1*, 1, *1*	*4*	*2*	*6*	—	*3*	*4*
19	62	männl.	10. XII. 15 —	*1*, 1, *2*	4, *2*	*9*	*7*	*6*	*1*	*3*
20	29	„	26. I. 16 —	2, *1*, 1	*2*	*3*	*3*	—	*3*	*1*
21	17	weibl.	3. XII. 15 —	*1*, 2	*1*	*4*	*3*	—	—	—
22	18	männl.	26. XII. 15 —	1 (Galle, Blut)	*1*, 1, *5*	*7*	*8*	*3*	—	*2*
23	7	„	12. XII. 15 —	*4*, 1	*1*	*4*	—	*7*	*1*	*1*
24	12	„	12. XII. 15 —	*1*, 1, *2*	*4*	*8*	*6*	—	*1*	*2*
25	2	„	Mitte Dez. 15 —	*3*, 1	*4*	*4*	*8*	*1*	*1*	*1*
26	38	weibl.	29. XI. 15 —	*2*, 1	1,*1*,1,*1*,1	1, *4*	*8*	*7*	—	*4*
27	40	„	3. XII. 15 —	*3*	1, *4*	*4*	*8*	—	—	—
28	22	„	25. XI. 15 —	1	*4*	*6*	*4*	—	—	*1*
29	60	„	4. XII. 15 —	1, *1*, 1	*2*, 1, *1*	*1*, 1, *3*	*3*	*9*	*4*	*4*
30	29	„	15. XII. 15 —	1, *1*	*5*	*4*	*6*	*1*	*1*	*6*
31	24	„	24. II. 16 —	2	4	5, *1*, 2	6	1, *2*, 1, *4*	*7*	*8*
32	24	„	8. XII. 15 —	*2*	2, *1*, 3	2, *5*	*7*	*8*	*3*	*4*
33	46	„	25. XII. 15 —	*2*	*1*, 1	1, *3*, 1	1, *3*	*9*	*3*	*4*
34	31	männl.	10. XII. 15 —	*1*, 1	*2*, 1, *1*	*2*, 1	8	3, *1*, 2, *1*, 1	4, *1*, 1, *1*	3, *1*, 1, *3*, 1
35	12	weibl.	27. XII. 15 —	*1*, 1	1, *5*	*4*	*8*	*4*	*1*	*1*
36	30	„	18. XII. 15 —	2	*4*	*4*, 1, *2*	*8*	*7*	*4*	*4*
37	11	„	7. XII. 15 —	*1*	2, *1*	*1*, 2, *2*	1,*2*,1,*2*,1	*8*	*2*, 1, *3*, 1, *1*	*5*, 1, *1*, 1,
38	7½	„	4. XII. 15 —	*2*	*1*, 1, *4*	*4*	*8*	*3*	*1*	*1*
39	22	männl.	2. I. 15 —	*1*	*1*, 1, *1*	*6*	*8*	*2*	—	—
40	59	weibl.	3. XII. 15 —	*1*	*1*, 2, *3*	*1*, 1	*8*	*8*	*4*	*1*
41	26	„	ohne vorh. Erkr.	1	*4*	*4*	*6*	*2*	*1*	*1*
42	19	„	18. XI. 15 —	1	*1*, 3	8	7, *1*	*1*, 1, *6*	*7*	*6*
43	6½	„	1. XII. 15 —	—	1, *3*	*4*	*7*	*2*	*2*	*1*
44	29	„	30. IX. 15 —	—	*1*, 1, *2*	*7*	*7*	*3*	—	*1*
45	58	männl.	28. XI. 15 —	—	4	*4*	*2*, 2, *4*	*9*	*8*	*5*
46	42	weibl.	4. XII. 15 —	—	2, *3*	*6*	*1*, 1, *6*	*7*, 1	*7*	*8*
47	42	„	1. XII. 15 —	—	*1*, 1, *3*	1, 4	4, *1*, 2	2, *1*, 3. *2*	*1*, 1, *1*, 2, *2*	*8*
48	12	männl.	15. XII. 15 —	—	1, *4*	*7*	*8*	*2*	*4*	*3*
49	16½	„	27. XI. 15 —	—	1, *6*	*7*	*8*	*2*	*1*	*2*
50	23	weibl.	6. XII. 15 —	—	1 gest. 17.II.16					
51	35	„	10. XI. 15 —	—	*1*, 2, *2*	*7*	*8*	*5*	*1*	*4*
52	2	männl.	27. XII. 15 —	—	*2*, 1, *1*	*2*, 1, *5*	*7*	*7*	*4*	*3*
53	57	„	3. XII. 15 —	—	6	1, *1*, 5	1, *7*	*7*	*1*, 3, *3*, 1	*8*
54	16	weibl.	15. XI. 15 —	—	1, *7*	*4*	*8*	*3*	*1*	*4*
55	11	männl.	5. XII. 15 —	—	*3*, 1, *1*	*7*	*8*	*6*	*1*	*4*

belle I.

und 21 gesunden Bazillenträgern, die bei Durchuntersuchungen in L. gefunden wurden.
fette Ziffern = positives Stuhlresultat.

August 1916	Sept. 1916	Okt. 1916	Nov. 1916	Dez. 1916	Jan. 1917	Febr. 1917	März 1917	April 1917	Mai 1917	Juni 1917
4	2	2	1	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	4	—	1	—	—	2	3	3	1	—
3	4	3	—	—	—	4	2	3	1	—
4	2	3	—	—	—	—	6	—	—	—
2	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—
3, **1**, 3	**1**, 2, **1**, 2	1, **2**, 3	2, **1**, 2, **2**, 2	**1**, 3	9	8	7	4	2	—
1, 1	4	3	1	—	—	4	2	—	—	—
5	2	2	1	—	—	—	—	6	—	—
1	3	4	1	—	—	—	1	—	—	—
4	4	3	1	—	—	—	—	6	—	—
3	3	—	—	—	—	—	6	—	—	—
4	3	3	1	—	—	—	6	—	—	—
5	3	3	1	—	—	—	—	—	—	—
1	3	4	1	—	—	—	—	3	1	—
2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	3	3	1	—	—	—	—	—	—	—
5	3	3	1	—	—	—	—	2	2	—
7	4	—	1	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—
3	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	2	2	1	—	—	—	—	—	—	—
4	3	2	1	—	—	—	—	—	—	—
4	4	3	1	—	—	—	—	5	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	1	—	—	—	—	1	5	—	—
5	3	4	—	—	—	—	—	—	—	—
4	3	3	1	—	—	—	—	—	—	—
6	3	3	1	—	—	4	2	3	1	—
2	6	—	1	—	—	—	—	3	1	—
3	3	3	—	—	—	—	—	2	1	—
1, 1, **3**, 2, **1**	1, **3**, 1	1, **4**, 1, **2**	1, **1**, 1, **5**	**5**, 1, **1**	**9**	**4**	**6**, 3	8	31	—
—	1	2	1	—	—	—	—	—	—	—
3	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5, **1**, 3	9	5	3	2	1	—	—	—	—	—
2	4	3	1	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
3	4	3	1	—	—	4	2	3	1	—
8	3	4	—	—	—	—	—	—	—	—
2	5	3	3	2	—	—	—	—	—	—
3	4	3	1	—	—	—	—	—	—	—
8	2	3	4	4	3	5	2	3	1	—
7	6	2	1	2	3	1	3	3	1	—
3	3	3	1	—	—	—	—	—	—	—
4	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—
4	3	2	1	—	—	—	—	—	—	—
7	3	4	1	—	—	—	—	—	—	—
7	7	4	5	3	5	2	4	—	—	—
3	3	3	5	2	—	—	1	6	—	—
3	3	3	2	1	—	—	—	—	—	—

No.	Alter Jahre	Geschlecht	Erkrankt von bis	Jan. 1916	Febr. 1916	März 1916	April 1916	Mai 1916	Juni 1916	Juli 1916
56	39	weibl.	28. XI. 15 —	—	1,1, 2,1	1, 7	1, 2, 4	1, 7	7	9
57	12	männl.	29. XII. 15 —	—	1, 4	5	7	3	1	3
58	66	weibl.	1. XII. 15 —	—	5	2, 4, 2	8	7	7	7
59	18	männl.	16. XII. 15 —	—	1, 3	4	4	—	1	—
60	65	"	1. XII. 15 —	—	5	1, 7	7, 1	1, 3, 1, 2	6, 2	1, 2, 1, 1, 3
61	20	weibl.	16. XII. 15 —	—	3, 1	4	4	4	4	—
62	9	männl.	15. I. 16 —	—	1, 2	6	—	3	—	2
63	27	weibl.	15. I. 16 —	—	1, 1, 2	8	7	4	1	4
64	21	"	7. XII. 15 —	—	1, 3	7	7	—	—	2
65	33	"	5. XII. 15 —	—	3, 1	1,1,2,2	1, 2, 5	7	9	9
66	28	"	8. XII. 15 —	—	2, 1, 1	1, 4	6	1, 8	8	9
67	6	männl.	Dez. 15 —	—	1, 2, 1	3, 1	—	—	1	—
68	19	weibl.	11. I. 16	—	3	1, 1, 6	8	7	2	4
69	16½	männl.	4. II. 16 —	—	1, 2	7	8	5	—	3, 1
70	29	weibl.	8. XII. 16 —	—	2	2, 4	1, 2, 5	8	7	5
71	34	"	25. I. 16 —	—	1	1, 1, 4	8	8	3	5
72	41	männl.	1. III. 16 —	—	—	1, 1, 1, 1, 1	3	1	5	8
73	13½	"	stets gesund	—	—	1, 4	8	7	5	5
74	10	"	" "	—	—	4	1, 5, 1, 1	7	8	8
75	—	"		—	—	2	—	—	—	—
76	28	weibl.	21. I. 16 —	—	—	3	2, 4	1, 7	8	3, 1, 3
77	42	"	3. XII. 15 —	—	—	1, 1	2, 1, 5	3, 1, 2, 2	1, 6	1, 1 3, 2, 1, 1
78	21	"	1. II. 16 —	—	—	1	2, 5	4	5	4
79	53	"	1. I. 16 —	—	—	—	4, 2	3, 4, 1	5, 1, 1, 1	1, 1, 2, 1, 2, 1
80	41	"	8. XII. 15 —	—	—	—	7	7	8	8
81	13	"	20. I. 16 —	—	—	—	4, 1	7	7	8
82	41	"	31. XII. 15 —	—	—	—	3, 2	6, 1	1, 2, 1, 1, 1, 1	1, 1, 1, 1, 2, 1
83	18	männl.	20. III. 16 —	—	—	—	3, 1, 1	8	7	8
84	24	weibl.	26. XII. 15 —	—	—	—	6	1, 8	8	8
85	22	"	2. XII. 15 —	—	—	—	—	1, 6	1, 6	9
86	52	männl.	20. XII. 15 —	—	—	—	—	1, 2, 1	1, 1, 4, 2	1, 2, 1, 1, 8
87	23	weibl.	23. I. 16 —	—	—	—	—	1, 3	6, 1	1, 1, 2, 3
88	28	"	29. I. 16 —	—	—	—	—	2, 1, 1	1, 2, 1, 1, 2, 1	7
89	40	männl.	6. XII. 15 —	—	—	—	—	3	1, 1, 1, 1	5, 1, 2
90	45	"	25. XI. 15 —	—	—	—	—	2	1, 1, 2	8
91	29	"	2. VI. 16 —	—	—	—	—	—	1, 1, 6	8
92	62	"	2. VI. 16 —	—	—	—	—	—	1, 6	9
93	36	weibl.	1. XII. 15 —	—	—	—	—	—	3	1, 5
94	45	"	8. I. 16 —	—	—	—	—	—	3	1, 6
95	—			—	—	—	—	—	—	—
96	22	"		—	—	—	—	—	—	—
97	38	"	5. X. 16 —	—	—	—	—	—	—	—
98	43	"	stets gesund	—	—	—	—	—	—	—
99	19	"	7. X. 16 —	—	—	—	—	—	—	—
100	14½	"	stets gesund	—	—	—	—	—	—	—
101	15	männl.	7. XI. 16 —	—	—	—	—	—	—	—
102	13	weibl.	gesund	—	—	—	—	—	—	—
103	27	"	stets gesund	—	—	—	—	—	—	—
104	35	"	" "	—	—	—	—	—	—	—
105	5		" "	—	—	—	—	—	—	—
106	10	"	2. XI. 16 —	—	—	—	—	—	—	—
107	2	männl.	stets gesund	—	—	—	—	—	—	—
108	57	weibl.	25. XI. 16 —	—	—	—	—	—	—	—
109	5	männl.	stets gesund	—	—	—	—	—	—	—
110	17	weibl.	" "	—	—	—	—	—	—	—
111	10	"	gesund	—	—	—	—	—	—	—
112	2	männl.	"	—	—	—	—	—	—	—
113	2	"	"	—	—	—	—	—	—	—
114	33	weibl.	"	—	—	—	—	—	—	—
115	22	"	"	—	—	—	—	—	—	—
116	2	"	"	—	—	—	—	—	—	—

August 1916	Sept. 1916	Okt. 1916	Nov. 1916	Dez. 1916	Jan. 1917	Febr. 1917	März 1917	April 1917	Mai 1917	Juni 1917
10	2	3	—	—	—	—	—	**1**	**2**, 1	—
4	4	3	1	—	—	—	—	—	—	—
[illegible]	4	4	1	—	—	4	2	3	—	—
—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—
8	**5**, 1	2, **2**, 1, **2**, 1, **1**	**3**, 1, **4**, 1, **1**	**2**, 1, 5	**9**	**8**	**9**	**7**, 1	**17**, 1, **1**, 1, **8**, 1	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
[illegible]	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
[illegible]	4	3	1	—	—	—	1	5	—	—
4	2	3	—	—	—	—	1	4	—	—
7	4	4	—	—	—	—	4	3	1	—
5	3	3	1	—	—	3	2	8	1	—
[illegible]	3	2	—	—	—	—	—	—	—	—
4	3	2	1	—	—	—	—	3	1	—
8	7	7	5	4	5	3	4	1	—	—
—	4	2	—	—	—	—	—	1	—	—
4	4	4	1	—	—	—	—	—	—	—
8	4	3	3	2	3	2	4	—	—	—
5	4	3	3	2	2	1	3	—	—	—
6	4	3	1	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	4	3	—	—	—	2	3	3	1	—
8	7	[illegible]	2	4	—	—	—	—	—	—
5	3	3	1	—	—	—	—	3	1	—
1, **2**, 5	**1**, 6	7	9	5	3	4	5	1	—	—
5	4	4	1	—	—	—	—	3	1	—
4	3	3	1	—	—	—	—	3	2	—
7	5	7	5	3, **1**	1, **5**	8	9	8	3	—
5	4	3	3	1	—	—	—	3	1	—
4	3	3	1	—	—	—	—	—	—	—
9	2	3	3	4	4	2	4	—	—	—
3, **1**, 3, **1**	**1**, 1, **1**, 1	**8**	**9**	**1**, 1, **3**, 1, **1**	**7**	1, **4**	**7**, 1	**3**	**8**, 4, **1**, 3, **1**, 6	—
2, **2**, 4	6	7	6	5	2	1, **1**	1, **1**, 7	**1**, 7	9	—
8	6	3	4	5	4	2	—	—	—	—
8	6	7	5	5	3	3	4	—	—	—
7	5	2	3	3	3	3	3	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	2, **1**, 2	8	8	**1**, 3	5, **2**, 1	**1**,4,**1**,2	9	8	4	—
8	6	3	4	5	3	3	4	—	—	—
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1	**1**, 2	6	8	1, **1**, 1, **3**	**7**, 1	**1**, 7	8	9	5	—
—	—	—	5	**2**, 1, **1**	1, **1**, 6	8	9	7	2	—
—	—	3	1, **1**, 4	4, **1**	6, **1**, 3	8	8	4	3	—
—	—	—	4	**3**, 2	**3**	8	9	6	5	—
—	—	4	1, **1**, 3	8	8	2, **1**, 5	9	9	4	—
—	—	—	**1**, 3	6	8	5	5	3	5	—
—	—	—	**1**, 3	7	8	8	8	4	3	—
—	—	—	**2**, 1, **1**	**1**, 4, **1**	8	8	9	5	5	—
—	—	—	—	—	**4**	**4**, 1, **2**	**2**, 7	1, **1**, 7	9	—
—	—	—	**1**, 2	4, **1**	9	8	8	4	3	—
—	—	—	1, **3**, 1	**1**, 6	3	—	7	4	4	—
—	—	—	3, **1**, 1	3	9	**1**,2,**1**,4	9	8	6	—
—	—	—	1, **1**, 2	3	3	7	8	3	4	—
—	—	—	4	7, **1**	8	8	9	5	5	—
—	—	—	—	—	1, **1**, 2	7	9	5	3	—
—	—	—	—	—	—	**1**, 4, **1**	9	**1**, 7	9	—
—	—	4	5	7	**1**, 5	8	7	4	3	—
—	—	—	—	—	—	**1**, 4	9	7	5	—
—	—	—	—	—	—	**1**, 4	9	9	7	—
—	—	—	—	—	—	**1**, 1	8	8	6	—
—	—	—	—	—	—	**1**, 1, **1**	9	5	8	—

Bei männlichen Personen handelt es sich also durchweg um Kinder unter 14 Jahren und überwiegend ganz kurzdauernde Ausscheidung; bei den weiblichen fallen die länger dauernden Ausscheidungen ebenfalls weg, da es sich in diesen Fällen um vorausgegangene, nicht eingestandene Krankheit handelte. Auch hier überwiegen dann die Kinder und die kurze Ausscheidungszeit.

Was nun die Familien- bzw. hausgenossenschaftliche Zusammengehörigkeit und die zeitliche Einreihung in die Epidemie anbelangt, so ist zu bemerken:

2 Frauen stammten aus einem Frauenheim, in dem zu Beginn der Epidemie eine größere, gleichzeitige Häufung von Typhusfällen stattgefunden hatte, und wurden bei gelegentlichen Durchuntersuchungen ermittelt. 2 Knaben gehören zu der Erkrankung ihres Vaters (No. 22—24). Alle übrigen wurden erst nach Abschluß der Epidemie bei der Durcharbeitung vereinzelter Ausläufer aufgestöbert, und zwar: eine 43-jährige Frau (No. 98), die voraussichtlich Dauerausscheiderin ist und wahrscheinlich zu Beginn der Epidemie typhuskrank war. Sie veranlaßte 1 Erkrankung im Mai und 1 im Oktober 1916 (letztere No. 99 der Liste). Außerdem wurden noch bei 4 ihrer Kinder, die scheinbar niemals krank gewesen sind, Typhusbazillen im Stuhl gefunden, und zwar bei einem 14-jährigen Mädchen in einem Zeitraum von 12 Wochen je 1mal im November 1916 und 1mal im Februar 1917 (No. 100), bei einem 27-jährigen Mädchen während 6 Wochen (No. 103) im November und Dezember 1916, bei einem 5-jährigen Knaben 1mal im Dezember 1916 (No. 109), bei einem 2-jährigen Knaben 1mal im Januar 1917 (No. 112). Bei den letzten Fällen hatte man den Eindruck, als ob die Bazillen erst während der Internierung mit der Mutter auf die Kinder übergegangen wären und gleichsam auf alimentärem Wege den Körper durchlaufen hätten. Im Februar 1917 wurde innerhalb des gleichen Familienkreises ein weiteres Mädchen vorübergehend als Bazillenträgerin festgestellt (No. 115). Also 6 gesunde Bazillenträger in einem Familienkreise, darunter eine vermutliche Dauerausscheiderin.

Eine andere Kette spielte sich folgendermaßen ab:

Im September 1916 erkrankte eine Frau an typhusverdächtiger Krankheit und starb daran. Der Fall war zwar bekannt geworden, es konnte aber kein Bazillenträger gefunden werden. Am 3. Nov. 1916 wurde ein 13-jähriger Knabe dieses Familienkreises als leicht typhuskrank in das Krankenhaus eingeliefert. Die Umgebungsuntersuchung förderte 2 gesunde Bazillenträger zutage, nämlich den 2-jährigen Sohn der Verstorbenen (No. 107), 1mal im November 1916, 2mal im Februar 1917 positiv und die 33-jährige Mutter des erkrankten Knaben, 1mal im Februar 1917 positiv (No. 114).

Bei den fortlaufenden Untersuchungen wurden bei No. 82 im Dezember 1916 wieder Typhusbazillen im Stuhl festgestellt. Sie war Dezember 1915 erkrankt gewesen. Bei der Umgebungsuntersuchung wurde ihre 17-jährige Tochter (No. 110) als gesunde Bazillenträgerin ermittelt (Januar 1917).

Ebenso wurde eine Kette gesunder Bazillenträger in der Umgebung einer anderen, voraussichtlich chronischen Bazillenträgerin nachgewiesen, nämlich No. 104 und ihre Kinder No. 111 und 116.

Die gleichen Beziehungen bestanden zwischen No. 93 und 113.

Bei No. 106 und 105 handelte es sich um gesunde Bazillenträger in der Umgebung eines Typhuskranken.

Die Bazillenträger waren teilweise geimpft, teilweise nicht. Ein Einfluß der Impfung auf die Entstehung des Bazillenträgertums konnte nicht festgestellt werden.

Es wurde also nach Abschluß der Epidemie in der Umgebung Kranker und besonders auch chronischer Ausscheider eine größere Anzahl gesunder Bazillenträger meist nur vorübergehender Natur, einige mit Ausscheidungszeit von mehreren Wochen ermittelt.

Diese befanden sich neben Erkrankten, die auf die gleiche Infektionsquelle zurückzuführen waren.

Zu einer Ausbreitung der Infektion, auf die der Herr Reichskommissar (s. oben) hingedeutet hat, kam es wegen der strengen Isolierungsmaßnahmen in L. nicht.

Diese Befunde sprechen im allgemeinen auch wieder für die schon

bekannte Tatsache, daß die Herausbildung zu echten, chronischen Ausscheidern ohne vorangegangene klinische Erkrankung eine Seltenheit ist.

Für die Diagnose „echte chronische Ausscheidung von Typhusbazillen“ habe ich mich in L. an die Ausführungen Gottschlichs gehalten und in 1 Falle sogar nach 53-wöchiger Ausscheidung noch Heilung angenommen. 31 im Verlaufe von 5 Monaten bei diesem Falle vorgenommene Untersuchungen sind nach dem letzten positiven Befunde bis jetzt negativ gewesen (No. 8). Dabei ist aber auf weitere Beobachtung solcher Personen nicht verzichtet, sondern es wird durch fortgesetzte Kontrolluntersuchung in allen verdächtigen Fällen geprüft, ob nicht doch eine intermittierende Dauerausscheidung vorliegt.

Die Durchführung der geschilderten Untersuchungs- und Absperrungsmaßnahmen haben, im Verein mit anderen hygienischen Vorkehrungen, die an anderer Stelle dargelegt werden, vollen Erfolg gehabt.

Der Typhus ist in der von früher als endemisch verseucht anzusehenden Stadt ab Dezember 1916 in L. so gut wie erloschen. Von Dezember 1916 bis Ende Januar 1917 sind nur noch vereinzelte Fälle vorgekommen.

Die in L. gewonnenen Erfahrungen können also auch für die Typhusbekämpfung im allgemeinen verwertet werden. (G. C.)

Hygiene, soziale Arbeit und die biologischen Gesetze.

Von Prof. Dr. **Ernst Almquist**, Stockholm.

Einleitung über Energie und Leben.

Pettenkofer hat das große Verdienst, die Hygiene ins Laboratorium eingeführt zu haben. Seine bahnbrechenden Forschungen umfassen hauptsächlich Luft, Wasser, Wohnung, Nahrung und Kleider; seine Methoden, sein Gedankengang und seine Arbeitshypothesen gehören zu der Chemie, Physik und Mechanik. Solange Pettenkofer sich auf die Gesetze der Energie und diejenigen Gebiete der Hygiene beschränkte, wo diese Gesetze maßgebend sind, leistete er für die menschliche Gesundheit Vorzügliches. Als er aber denselben Gedankengang in die Epidemiologie einführen und die Seuchen mit den genannten Gesetzen ohne die pathogenen Organismen erklären wollte, mißlang es ihm. Er war in ein anderes Gebiet der Biologie hineingeraten, wo die Energie nicht allein herrscht.

Diese Erfahrungen über die Pettenkoferschen Forschungen können wir verallgemeinern. Die Biologie gehorcht nicht nur den chemischen und physikalischen Gesetzen. Bei vielen Erscheinungen kommt etwas hinzu, das uns durch diese Gesetze zu erklären noch nicht gelungen ist. Dieses neue Moment nenne ich das Leben.

Das Leben organisiert und benutzt die Energie für seine Zwecke. Je höher entwickelt ein Organismus ist, desto besser nutzt er die Energie aus. Sowohl die Energie wie auch das Leben wirken nach ewigen, unveränderlichen Gesetzen. Beide können nicht mit demselben Maß gemessen werden. Die Energie ist im Grunde unveränderlich; das Leben aber vermehrt sich und strebt, sich über die ganze Erde zu verbreiten, ist aber den Altersgesetzen untergeordnet. Das Leben kann sich zu immer höheren Formen entwickeln.

Seit den Entdeckungen von Schéele, Lavoisier und Robert Mayer sind die Gesetze der Energie von den Biologen völlig gewürdigt worden. Das siegreiche Vorwärtsschreiten der Energie führte aber nicht selten zu Uebertreibungen. Linnés Theorie über die Bedeutung der Mikroorganismen wurde sogleich fortgefegt. Von der Pettenkoferschen Hygiene habe ich schon gesprochen. Auch in der Bakteriologie herrscht ein mechanisch-chemischer Gedankengang. Wo bleiben die ernsthaften Untersuchungen über die Ursachen wechselnder Virulenz, über die Mutation der Bakterien und über die Bedeutung der Jahreszeiten für die pathogenen Mikroorganismen?

Das Leben beansprucht, mit der Energie gleichgestellt zu werden; seine Gesetze haben für Wissenschaft und Gesellschaft die allergrößte Bedeutung.

Nun gibt es aber Männer der Wissenschaft, die offen oder stillschweigend annehmen, daß die Energie alles bewirkt und auch das Leben angezündet hat. Dieses ist wohl denkbar, jedoch ist es noch nicht einmal möglich gewesen, eine beachtenswürdige Theorie auszuarbeiten, wie eigentlich dergleichen geschehen könnte. Nicht einmal ein überzeugender Wahrscheinlichkeitsbeweis für die erwähnte Annahme ist vorhanden! Es gibt andere Möglichkeiten, z. B. daß das Leben ebenso ursprünglich ist wie die Energie. O. Hertwig spricht von denjenigen Gesetzen, die in der unorganischen Natur nicht vorkommen, die aber in der organischen Natur die physiko-chemischen Gesetze überlagern. Es wird die Eigenart biologischer Aufgaben betont, die Morphologie und Physiologie der Lebewesen werden als selbständige, der Chemie und Physik koordinierte Grundwissenschaften betrachtet. Wenn auch alle Lebensphänomene durch ihre Komplikation alle chemisch-physikalischen Vorgänge weit übertreffen, unterliegen sie doch nicht minder allgemeinen Naturgesetzen. Hertwig nennt seine Richtung biologisch; die organische Natur sei, wenn auch nur graduell, von der unorganischen getrennt. Die mechanische Richtung verneint aber den Unterschied zwischen beiden, während die vitalistische Richtung geneigt ist, einen prinzipiellen Unterschied anzunehmen[1]. Wir befinden uns hier an den Grenzen der Wissenschaften; die mechanische Richtung hat diese Grenze überschritten.

Von wissenschaftlicher Seite hat man mit dem Worte „Wunder" abzuschrecken versucht, so z. B., wenn ein Naturgesetz unerklärlich war, oder bei Verneinen der Generatio spontanea. Früher glaubte der Gelehrte, alles zu verstehen. Jetzt sind wir glücklich, wenn die Wissenschaft sich etwas mehr vertiefen kann. Wir gestehen jetzt, daß die Ursachen der Schwerkraft ebensowenig ergründet sind, wie diejenigen des Lebens. Die festgestellten Tatsachen stehen, öfters wie die großen Sterne am Firmamente, vereinzelt da. Das meiste ist unerforscht, die Ursachen unbekannt. Ignoramus, viele sagen: ignorabimus.

Linné hat nach meiner Meinung die „Wunder" endgültig analysiert. Täglich treffen wir unerklärliche, wunderbare Erscheinungen. Was wir nicht früher beobachtet oder erfahren haben, erweckt unsere Verwunderung und wurde früher oftmals als unnatürlich erachtet. Diejenigen Erscheinungen dagegen, die wir gewöhnt sind, rufen keine große Erregung hervor, wenn sie auch unerklärlich und sehr bewunderungswürdig sind. Je tiefer das Licht der Wissenschaft eindringt, desto mehr wird das Gebiet des Aberglaubens beschränkt[2]. Nach Linné werden alle Er-

1) Das Werden der Organismen. Jena 1916. S. 25, 48, 385.
2) Linné, Miracula insectorum. [Dissert.] Upsala 1752. p. 1.

scheinungen durch Gesetze hervorgerufen, die ursprünglich sind. Seinen Anschauungen gemäß herrscht der Schöpfer über die Welt mittels der Gesetze, die er selbst in alle Dinge bei der Schöpfung hineingelegt hat. Linné spricht deshalb von der Lex immutabilis dei; wir übersetzen es „Gottes unveränderliche Gesetze".

Wo wirkliche Erfahrung vorliegt, liegt kein „Wunder" vor. Das gilt sowohl für das Leben als auch für die Schwerkraft. Wer die natürlichen Kräfte besser auszunutzen versteht als seine Zeitgenossen, kann „Wunder" tun. Die Vorstellung von einem Außerkraftsetzen der Naturgesetze gehört zu dem, was die Kultur schon überwunden hat, eine vorbeigesegelte Insel.

Es gibt 3 Biologen, die die hauptsächlichen Gesetze des Lebens ermittelt haben, Linné, Mendel und Darwin. Der Erstgenannte hat die zähe Konstanz der Merkmale der Arten und vieler Varietäten entdeckt und bewiesen. Dieses Gesetz bedeutet einen enormen Fortschritt und hat für die sozialen und medizinischen Wissenschaften die größte Bedeutung. Mendel hat gefunden, wie die konstanten Merkmale bei Kreuzung vererbt werden; Darwin hat den Kampf ums Dasein zu einem Schwerpunkt in der Biologie gemacht. Die Entdeckungen dieser 3 bahnbrechenden Persönlichkeiten werden wir jetzt mit Bezug auf Hygiene und andere soziale Arbeiten beleuchten.

I. Aus dem Gesetzbuche vom Leben.

Tiere und Pflanzen können eine unzählige Menge von Brut und Saat erzeugen; es ist aber undenkbar, daß diese ganze Nachkommenschaft gute Unterkunft finden könnte. Eine große Eiche z. B. produziert in günstigen Jahren Tausende von Samen, aber kaum einer der Keimlinge kommt vorwärts. Auch bei mäßiger Fortpflanzung entsteht Ueberfluß. „Linné hat berechnet, daß, wenn eine einjährige Pflanze nur 2 Samen erzeugte und ihre Sämlinge im nächsten Jahre wieder 2 usw. gäben, sie in 20 Jahren eine Million Pflanzen liefern würde." „Jedes organische Wesen strebt nach Zunahme in einem geometrischen Verhältnisse." „Jedes hat große Zerstörung zu erleiden." „Keine Gegend wäre imstande, das Erzeugnis zu ernähren." So beleuchtet Darwin diese Tatsachen[1]).

Die Natur arbeitet gewissermaßen verschwenderisch. Dadurch entsteht eine furchtbare Konkurrenz sowohl zwischen den Individuen derselben Rasse wie auch zwischen den Arten. Linné spricht von einer politia naturae, die die Anzahl der Inviduen jeder Art begrenzt. Darwin macht einen großen Schritt vorwärts und sieht im Kampf ums Dasein den Hebel für die Entwickelung aller Organismen.

Dieser Kampf wirkt auf zweierlei Weise. Erstens siegen im allgemeinen die konkurrenzfähigsten Individuen derselben Rasse, und die schwächeren werden verdrängt. Zweitens können diejenigen neuentstandenen Formen, die stärker geworden sind, die Ursprungsarten verdrängen. Neugebildete schwache Formen werden dagegen gleich vernichtet. So reguliert die Natur selbst das Vorwärtsschreiten. Natura creatoris executrix, sagt Linné in seinem Fundamentum fructificationis.

Der Kampf ist wohl auch gegen die äußeren Lebensbedingungen gerichtet, aber nach Darwin hängt die Verbreitung jeder Art „größtenteils von der Anwesenheit oder Abwesenheit anderer Arten, von welchen

1) Diese und viele folgende Zitate sind der 3. Ausgabe von „Origin of species" entnommen, übersetzt von Bronn. Stuttgart 1863.

sie leben, durch welche sie zerstört werden oder mit welchen sie in Mitbewerbung stehen“, ab.

Das Resultat ist großartig. Versumpfung und Stillstehen ist im allgemeinen unmöglich gemacht; eine stetige Verjüngung wird bewirkt; es geht überall vorwärts. Nur vereinzelte, abgelegene Teile der Erde, meistens Inseln, sind gegen die Konkurrenz und das Vorwärtsschreiten geschützt. Dort sind deshalb Formen ohne Konkurrenzfähigkeit angetroffen worden. Nach der Eröffnung der Inseln etc. wurden aber solche Formen schnell durch kräftigere Rassen ersetzt.

Die Sieger bestimmen über das Schicksal der besiegten Formen. Sogar Sklaventum ist unter den Ameisen sicher beobachtet worden, und sogar mit dem Erfolge, daß die Herren ohne Hilfe der Sklaven nicht einmal sich füttern können! Darwin erwähnt, daß er nicht ohne einigen Zweifel an die Sache zu gehen vermochte. „Er konnte nicht unmittelbar glauben an einen so häßlichen Instinkt, wie der ist, Sklaven zu machen.“ Als er durch eigene Beobachtung die Tatsache bestätigt hatte, endigt er die Darstellung mit folgenden Worten: Solche Instinkte, wie die des jungen Kuckucks, der seine Nährbrüder aus dem Neste stößt, oder diejenigen, Sklaven zu machen, sind „nicht als eigentümlich anerschaffene Instinkte, sondern nur als geringe Ausflüsse eines allgemeinen Gesetzes zu betrachten, welches allen organischen Wesen zum Vorteil gereicht, nämlich: Vermehrung und Abänderung macht die stärksten siegen und die schwächsten erliegen“. Wir mögen uns in bezug auf den Kampf ums Dasein „mit dem vollen Glauben trösten, daß es der Kräftigere, der Gesündere und Geschicktere ist, welcher überlebt und sich vermehrt“.

Durch die Variation ist es den Organismen ermöglicht worden, neue, für ältere Formen unbrauchbare, äußere Verhältnisse auszunutzen, wie überhaupt sich neuen Verhältnissen anzupassen. Sowohl Kreuzung wie Mutation — die zwei einzigen Wege für Entstehung neuer Arten, die wir kennen — bringen starke wie schwache neue Formen hervor: beide erzeugen sogar sterile Formen. Die stärkeren, mehr entwickelten neuen Formen besorgen das Vorwärtsschreiten.

Linné säte jedes Jahr in seinem Garten ein paar 1000 Pflanzen, Arten sowohl wie konstante Varietäten; er fand die Merkmale stets konstant. Nicht einmal bei fremden Pflanzen aus den entferntesten Ländern änderte sich ein einziges Merkmal. Dieses bedeutsame Gesetz von Linné ist nunmehr durch große Erfahrungen über Pflanzen und Tiere bestätigt worden. Die organische Welt ist von der Natur selbst in Einheiten — Arten und Spielarten — gruppiert. Constans, immo constantissima, naturae lex ist, quod similes procreantur a similibus, nec inbellem feroces progenerent aquilae columbam [1]).

Durch umfassende Experimente bewies Linné weiter die Sexualität der Pflanzen. Er studierte spontan entstandene Hybriden und unternahm auch experimentelle Kreuzungsversuche. So viel wurde dabei festgestellt, daß die Nachkommen ihre Eigenschaften sowohl vom Vater wie von der Mutter erben. Erst 100 Jahre später wurde von Mendel ermittelt, wie eigentlich die verschiedenen konstanten Merkmale des Vaters und der Mutter bei der Kreuzung sich bei den Kindern kombinieren. Diese Kreuzungsgesetze sind für die Rassenhygiene und die sozialen Wissenschaften eine Goldmine, die noch längst nicht erschöpft worden ist.

1) Transmutatio frumentorum. Dissertatio. Upsala 1757. p. 11.

Von Mendels Forschungen erwähne ich hier nur dasjenige, was besonders nötig erscheint. Wenn bei der Kreuzung die Anzahl der verschiedenen Erbeinheiten n ausmacht, können unter der Nachkommenschaft 3^n ungleiche Formen gezählt werden. Wenn also nur 3 Erbeinheiten ungleich sind, so erhalten wir 27 verschiedene Formen. Bei den Menschen gibt es aber immer sehr viele ungleiche Erbeinheiten, und deshalb treffen wir niemals 2 ganz gleiche Menschen.

Linné spricht 1762 seine Ueberzeugung aus, daß in jeder natürlichen Familie alle Arten genetisch zusammenhängen, so daß sie alle von einer gemeinsamen Art stammen[1]). Wie diese Entwickelung zustande gekommen war, hielt Linné für unergründet. Jedoch arbeitete er eine Hypothese aus, nach der neue Arten durch Kreuzung entstehen. In der Tat hat Mendel Wege gefunden, auf denen Kreuzung neue konstante Formen bilden kann. Erstens kombinieren sich die ungleichen Erbeinheiten von Mutter und Vater zum Teil so, daß nur konstante Erbeinheiten entstehen. Wenn letztere eine Anzahl von n ausmachen, so bilden 2^n verschiedene konstante Formen. Also entstehen bei 3 ungleichen Erbeinheiten 8 verschiedene konstante Arten. Dabei ist die Summe aller bei dieser Kreuzung erzeugten Formen, wie oben gesagt, 27.

Bei Kreuzung von Hieracien fand Mendel alle erzeugten Hybriden konstant und samenbeständig. Ihre hybriden, heterozygoten Erbeinheiten spalteten nämlich nicht. Eigentümliche Arten!

Wir kommen jetzt zu der sogenannten Mutation. Linné spricht von plötzlich erschienenen neuen Arten, Darwin ebenso. Die Ursachen der Erscheinung sind aber dunkel, und zwar heute wie vor 200 Jahren. Wir können sie nicht nach Belieben hervorrufen, kennen nicht die Kräfte, die sie in der Natur auslösen und die zähe Konstanz der Erbeinheiten aus dem Gleichgewicht bringen. Experimente allein können das Rätsel lösen. Diese haben zwar angefangen, haben jedoch bis jetzt nicht weit geführt. Die Mutation scheint bei der Kultur durch die reichliche Nahrung zustande zu kommen; manchmal ist es wohl geglückt, die Umwandlung einer Art durch gewisse Temperaturen durchzuführen. Wir sprechen von einer Mutation, können aber diesen Begriff nicht definieren oder begrenzen.

Also Kreuzung und Mutation können neue Arten hervorrufen; andere Wege, eine Art erblich zu verändern, sind unbekannt.

Die zufällige oder individuelle Variation ist nicht erblich. Als solche gelten zuerst Ungleichheit in Größe, Gewicht und Anzahl verschiedener Organe. Weiter erinnert Linné an die ungleichen Jahrgänge der Weine u. dgl. Derselbe überzeugte sich auch, daß gewisse Wasserpflanzen auf trockenem Boden eine veränderte Form der Blätter annahmen. In allen diesen Beispielen von individueller Variation sind die äußeren Verhältnisse, das Milieu, maßgebend.

Bei Untersuchungen über Länge und Körpergewicht von belgischen Wehrpflichtigen fand Quételet ein bedeutsames Gesetz für diese individuelle Variation, das fast für alle Organismen gilt. Nach diesem Gesetze gehören die meisten Individuen zur Mittelzahl und genau ebenso viele sind überlegen wie unterlegen. Auch die Aeußerlichkeiten sind in gleicher Anzahl vertreten. Die Kurve ist also nach beiden Seiten ganz symmetrisch und entspricht völlig der Newtonschen Kurve. Für die

1) Fundamentum fructificationis. [Dissert.] Upsala 1762.

Rassenhygiene ist das Gesetz sehr wertvoll. Quételet nimmt an, daß es auch für die „moralischen" Eigenschaften der Menschen gilt.

O. Hertwig hebt hervor, daß bei einer künstlich hervorgebrachten Variation 3 Faktoren sich geltend machen: 1) der Organismus, 2) die äußeren Verhältnisse, 3) die Selektion des Züchters. Jeder Organismus ist ein eigenartiges System von reizbaren und leicht veränderlichen Teilen; er reagiert daher auf äußere Eingriffe seiner Art gemäß und spezifisch. Der zweite Faktor ist gleich unentbehrlich und notwendig; der Züchter kommt erst an dritter Stelle in Betracht.

Die individuelle Variation tritt im neuen Milieu unmittelbar, d. h. in der ersten Generation ein. Es gibt aber auch eine Variation, die sich mehr allmählich entwickelt und mehrere Generationen braucht, um die volle Höhe zu erreichen; dieselbe braucht auch lange Zeit, um zurückzugehen. Diese Variation nenne ich relative Erblichkeit.

Ich fange die Darstellung dieser Erblichkeit mit meinen eigenen Erfahrungen über die Bakterien an. Diese Organismen zeigen gewöhnliche individuelle Variation in hohem Grade; bei hoher Temperatur wachsen sie kurz, bei niedriger dagegen in langen und plumpen Formen. Die relative Erblichkeit braucht gehörige Zeit, um zustande zu kommen. So z. B. kann die Virulenz durch Tierpassagen erst allmählich gehoben werden; nachher hält sie sich eine Zeitlang hoch, um allmählich wieder zu sinken. Koraen hat bezüglich B. typhi gefunden, sowohl daß beim Wachstum bei 14° die Agglutinabilität recht bald verloren geht, und daß die Fähigkeit, in Düngerextrakt zu wachsen, sehr langsam erworben wird. Das Choleraspirillum wird nach Olsson bei gewisser Temperatur in Düngerextrakt allmählich umgeformt, so daß es krause Kolonien bildet und jahrelang auf Agaragar und im Tierkörper diese Eigenschaft behält. Jedoch beim Wachsen auf trockenem Agaragar wird sie zurückgebildet und bringt dann wieder normale Cholerakolonien hervor. Viele pathogene Bakterien werden auf trockenem Nährboden umgeformt und entwickeln exogene Bildungen. In Bouillon gehen sie zusehends zurück, behalten aber noch in einigen Generationen die erwähnte Fähigkeit, exogene Bildungen zu erzeugen. In verunreinigter Erde wächst die Typhusbakterie als kleine, feine Nädelchen, die auch in besserer Nahrung eine gewisse Konstanz beizubehalten scheinen.

Aehnliche relative Erblichkeit ist seit langer Zeit bei höheren Pflanzen und Tieren beobachtet. Vilmorin ist es gelungen, die wilden Mohrrüben innerhalb 3 bis 5 Generationen so weit zu verbessern, daß ihre Wurzeln ebenso fleischig und brauchbar wurden, wie die der kultivierten. Viele Pflanzen verhalten sich gleich und brauchen ebenso lange Zeit, um zu der wilden Form wieder zurückzukehren.

De Vries spricht vom Prinzip der Düngung der Mutterpflanze[1]. Nicht nur an den Pflanzen, welche man stark düngt, sondern vorwiegend in der nächsten, aus dem Samen hervorgehenden Generation ist der Einfluß der Düngung auf die Variabilität zu studieren. Das Prinzip der Düngung ist nicht auf eine Generation beschränkt, sondern die Wirkung der kräftigen Ernährung der Samen muß sich während einiger Generationen häufen können. Dasselbe gilt andererseits von schwacher oder mangelhafter Ernährung und allgemein von günstigen oder ungünstigen Lebensbedingungen.

Für Acker- und Gartenbau, ebenso wie für Viehzucht ist es nicht

---

1) Die Mutationstheorie. Bd. 1. Leipzig 1901. S. 373.

nur die Rasse, die Art, die Bedeutung hat, sondern auch Ernährungszustand und Lebenststellung wirken ein.

Darwin macht keinen scharfen Unterschied zwischen einer unvollkommenen Erblichkeit und der vollen Konstanz. Ich werde einige seiner Erfahrungen, hauptsächlich über Instinkt und Gewohnheit, anführen, die mit Wahrscheinlichkeit zur relativen Erblichkeit gehören. Er spricht: Wenn eine durch Gewohnheit angenommene Handlungsweise auch auf die Nachkommen vererblich sei, so würde das, was ursprünglich Gewohnheit war, vom Instinkt nicht mehr unterscheidbar sein. Es würde ein sehr ernster Irrtum sein, anzunehmen, daß die Mehrzahl der Instinkte durch Gewohnheit schon während einer Generation erworben und dann auf die nachfolgenden Generationen vererbt worden sei. Wie Abänderung im Körperbau durch Gebrauch und Gewohnheit veranlaßt und verstärkt, dagegen durch Nichtgebrauch verringert und ganz eingebüßt werden kann, so ist es zweifelsohne auch mit den Instinkten. Darwin glaubt, daß die Wirkungen der Gewohnheit von ganz untergeordneter Bedeutung sind gegenüber den Wirkungen natürlicher Züchtung auf sogenannte zufällige Abänderungen des Instinktes, d. h. auf Abänderungen infolge unbekannter Ursachen, welche geringe Abweichungen in der Körperbildung veranlassen. Für das Gedeihen einer jeden Spezies in ihren jetzigen Existenzverhältnissen sind Instinkte ebenso wichtig wie die Körperbildung. Aendern sich die Lebensbedingungen einer Spezies, so ist es wenigstens möglich, daß auch geringe Aenderungen in ihrem Instinkte für sie nützlich sein würden.

In den kritischen Darstellungen von Oskar Hertwig vermisse ich die Würdigung derjenigen Erscheinung, die ich relative Erblichkeit genannt habe[1]). Die von ihm angeführten Beispiele von Mutation bei Mikroorganismen enthalten sowohl Hansens sichere Mutation von Saccharomyceten, wie auch unsichere Versuche mit Bakterien, die zum Teil mit aller Wahrscheinlichkeit nur relative Erblichkeit erreichten, wo jedenfalls die Konstanz der neuen Form nicht durch genügend fortgesetzte Kultur erwiesen wurde. Auch andere mitgeteilte Untersuchungen können möglicherweise hierher gehören. Die Darstellung über die Variation der kultivierten Pflanzen hätte zweifelsohne durch Hervorheben einer relativen Erblichkeit an Klarheit gewonnen.

Die relative Erblichkeit hat vielleicht Bedeutung bei Mutation und Kreuzung.

Wir kommen jetzt zu Darwins Selektionslehre. Durch Zähmung und Kultivierung wird die ganze Organisation in gewissem Grade bildsam. Aber die Veränderlichkeit, welche wir an unseren Kulturerzeugnissen fast allgemein antreffen, ist nicht direkt durch den Menschen herbeigeführt worden; er kann weder Varietäten entstehen machen, noch ihr Entstehen hindern; er kann nur die vorkommenden erhalten und vermehren. Absichtslos setzt er organische Wesen neuen veränderten Lebensbedingungen aus, und die Abänderungen beginnen. Aber ähnliche Wechsel der Lebensbedingungen kommen auch in der Natur vor. Die Erzeugnisse unserer Züchtung variieren mit endloser Anzahl neuer Eigentümlichkeiten, die der Natur in minderem Grade. Erhaltung vorteilhafter und Zurücksetzung nachteiliger Abänderungen wird natürliche Auswahl oder Züchtung (Selektion) genannt.

Darwin faßt seine Ergebnisse folgendermaßen zusammen: Individuen

1) A. S., S. 590, 654.

mit nützlichen Abänderungen haben die meiste Aussicht, den Kampf ums Dasein zu bestehen, und nach dem wichtigen Prinzip der Erblichkeit werden sie ausgezeichnete Nachkommen zu bilden streben. Die natürliche Züchtung führt zur Vervollkommnung eines jeden Geschöpfes seinen organischen und unorganischen Lebensbedingungen gegenüber und mithin auch in den meisten Fällen zu einer Vervollkommnung ihrer Organisation an und für sich. Demungeachtet können tiefer stehende und einfachere Formen lange ausdauern, wenn sie ihren einfacheren Lebensbedingungen gut angepaßt sind.

Die natürliche Auswahl ist unaufhörlich tätig und des Menschen schwachen Bemühungen so unvergleichlich überlegen, wie es die Werke der Natur überhaupt denen der Kunst sind. Die Natur liefert allmählich mancherlei Abänderungen; der Mensch befördert sie in gewissen, ihm nützlichen Richtungen.

Vom Jahr 1755 an macht Linné in seinen Schriften einen bestimmten Unterschied zwischen der individuellen Variation und den konstanten Varietäten. Den letztgenannten konnten ihre Merkmale nicht durch Kultur geraubt werden. Linné fand eine unendlich große Anzahl solcher konstanten Formen. Diese Erfahrung hat sich Darwin nicht angeeignet, was für eine wichtige Seite seiner Arbeiten verhängnisvoll wurde. Er trennte nie scharf zwischen den 2 so ungleichartigen Variationen; es scheint, daß er sie um so mehr zusammenmischte, je älter er wurde. In den ältesten Schriften Darwins haben die plötzlich entstandenen Varietäten noch eine Bedeutung, in „Origin of species" kaum. Zuletzt spricht er ihnen alle Bedeutung ab. „Varietäten sind beginnende Arten", das ist sein Standpunkt. Nach Linné können die konstanten Varietäten als selbständige Einheiten und sogar als Arten aufgefaßt werden[1]). Wenn dieses Recht auch auf die individuelle Variation übergeführt wird, kommen wir zum Standpunkt vor Linné zurück, wo die konstanten Merkmale nicht anerkannt waren.

Die Theorie, daß alle Variation beginnende Artbildung bedeutet, wurde von den Zeitgenossen Darwins mit Entzücken aufgenommen und hat für die Biologie und, wie ich unten zeigen werde, auch für die soziale Arbeit eine unerhört große Bedeutung gehabt. Sie wurde als Dogma verbreitet. Im sozialen Leben herrscht eine ähnliche Auffassung noch. Wie ist so etwas möglich? Die Erklärung liegt zum großen Teil gerade darin, daß unsere Kultur sich nicht Linnés Erfahrungen über die unendlich große Anzahl konstanter Spielarten angeeignet hatte. Jede Sorte im Handel enthält mehrere derselben. Bei der Kultur nahm eine Varietät überhand und drängte die anderen zurück; auf diese Weise wurde eine neue Art geschaffen und Darwins Lehre experimentell bewiesen!

Diejenigen Gelehrten, die die Selektionslehre als bewiesen ausgeben, sind verpflichtet, diese Behauptung objektiv zu beweisen. Dies ist bis jetzt nicht geschehen. Bei der Versuchsanstalt Svalöf hat man lange Zeit vergebens nach den Selektionsprinzipien gearbeitet. Die Verifikation der Lehre wird sicherlich nicht leicht, vielleicht kommt sie niemals.

II. Masse und Individuum.

Wir haben das Recht, einen genetischen Zusammenhang zwischen allen Organismen zu vermuten. Ein Gesetz, das von Tieren und Pflanzen

1) Metamorphoses plantarum. [Dissert.] Upsala 1755. p. 18.

gilt, muß deshalb auch in bezug auf die Menschen beachtet werden. Wir können es a priori für wahrscheinlich halten, daß die Vererbungsgesetze auch für uns Bedeutung haben; Erfahrung und Beobachtung sprechen wahrhaftig nicht dagegen.

Im ganzen genommen sind die Menschen während der ganzen geschichtlichen Zeit dieselben geblieben. Wir erkennen in der Geschichte die Eigenschaften der jetzigen Nationen recht gut wieder. Wenn wir einer Nation während 3000 Jahre folgen können, überblicken wir jedoch nur 100 Generationen. Niedrige Organismen können wir viel weiter verfolgen. Jedenfalls können wir den Schluß ziehen, daß viele Eigenschaften der Menscheu eine beträchtliche Konstanz besitzen.

Die Ungleichheit der Geschwister gibt einen Einblick, wie die Gesetze Mendels unter den Menschen walten. Soviel ich weiß, hat man bei den Menschen nur Uebereinstimmung und nie eine Ausnahme von diesen Gesetzen gefunden.

Die Bedeutung der äußeren Lebensbedingungen, der Oekonomie, Gesetzgebung, Organisation, Erziehung, sowie von Verkehr und Umgang ist durch Erfahrungen bestätigt. Quételet fand seine Gesetze für solche Variation gerade bei Bebachtungen an Menschen. Später sind dieselben bei fast allen Verhältnissen der organischen Welt wiedergefunden worden. Darwin spricht von Eigenschaften der Tiere, die durch einige Generationen vererbt werden. Die relative Erblichkeit ist sicherlich auch für die Menschheit äußerst wichtig. Gewohnheiten, Uebung und Nichtübung, Instinkte, Interessen machen sich zweifelsohne in einigen Generationen nacheinander kund und können diejenige Spezialisierung hervorrufen, die wir unten beleuchten werden.

Jetzt werden wir die Bedeutung der Selektionslehre für die Rassenhygiene besprechen. Die Masse sei in der Hand des Züchters wie Wachs; er könne daraus formen, was er wünscht. Er habe nur die äußeren Verhältnisse in gewisser Richtung zu ändern und die dabei entstandenen Varietäten in derselben Richtung weiter zu führen. Die Varietät sei sogar eine anfangende neue Art und würde zuletzt mit neuen, konstanten Erbeinheiten fertig dastehen. So könne der erwünschte Fortschritt zielbewußt erreicht werden: so geschehe auch in der Natur das Vorwärtsschreiten.

Die Voraussetzungen dieser Züchtung wären Massenkultur, methodische Auswahl und genügend lange Zeit.

Mit diesem Gedankengang harmonieren recht gut gewisse soziale Doktrinen unserer Zeit. Durch Gesetzgebung und Organisation lassen sich die Völker in erwünschter Richtung entwickeln und heben, wie auch die Rassen beschaffen sind. Die Frauen seien schwächer, weil sie so lange von den Männern unterdrückt worden sind. Wenn ein Mensch säuft oder faul ist, liege die Schuld bei der Gesellschaft usw. Die vorgeschlagenen Maßnahmen harmonieren auch mit demselben Gedankengang. Das Zutrauen zu neuen Gesetzen und Organisationen ist geradezu naiv. Wenn nur die Aufklärung genügend erhöht wird, so würde der Egoismus weichen! Die höhere Moral werde mit ihrem Segen die Welt beglücken, und der „brutale Zwang“ werde gegen Gewissensehe, Gewissensdisziplin u. dgl. vertauscht werden. Wenn alle Völker nach herrschenden Doktrinen demokratisiert werden, würde die Unterdrückung der Schwächeren, ja der harte Kampf ums Dasein aufhören; Faulheit und Saufen würden verschwinden. Jeder Politiker, der sich von einem

bestehenden Mißzustand überzeugt hat, eilt gleich, mit neuen Gesetzen die Welt zu verbessern. Man spricht schon von Orgien in der Gesetzgebung.

Für die Bemühungen der einzelnen Menschen hat diese Richtung wenig Interesse. Mäßigkeit und Selbstbeherrschung sind jedoch von alters her als Hauptbedingungen für die Gesundheit angesehen. Jetzt nimmt der Staat alle Verantwortung auf sich. Denken wir zuerst an den Zwangsabsolutismus! Wenn auch dieser einmal durchgeführt worden ist, wird doch nicht das ganze Elend beseitigt. Eine beträchtliche Menge säuft nämlich nicht aus krankhaftem Drang nach Alkohol, sondern aus Genußsucht, oder weil sie von einer unangenehmen Wirklichkeit loskommen wollen. Diese Personen werden nach anderen, vielleicht noch verderblicheren Reizmitteln als Alkohol greifen, wenn dieser unreichbar ist. Der Feind ist nicht der Alkohol, sondern die krankhaften Begierden der Menschen. Mäßigkeit und Sittlichkeit können nicht durch Gesetzgebung ersetzt werden.

In unserer Zeit trifft man eine wunderbare Mischung von Zutrauen zu Zwangsmitteln und Abneigung gegen jeden Zwang. Wein und Bier müssen verboten werden, der Vakzinationszwang ist dagegen menschenunwürdig. Die Sittengebote stehen nicht hoch im Kurs, auch nicht, wenn durch die Erfahrung vieler Generationen die Notwendigkeit erwiesen worden ist. Vor Stehlen, Morden und Saufen muß man sich hüten, Lügen und Verleumden, sowie zufällige Liebesverhältnisse sind degegen Privatsache und werden sogar für die Kulturarbeit verwertet.

Wir fühlen eine gewisse Neigung, das zu tun, was uns für den Augenblick angenehm oder vorteilhaft erscheint, wenn wir auch wissen, daß es schädlich ist. Ja, wir tun nicht selten, was uns selbst schaden muß. Wir handeln nämlich nach unserem Gefühl: die Aufklärung hilft längst nicht immer, weil die Kenntnisse nicht so stark wie die Gefühle auf unsere Handlungen einwirken. Der freie Wille wird sogar in ernsthaften Büchern verneint. Die einzigen Beweise für diese Behauptung, die ich angetroffen habe, sind darauf gestützt, daß unsere Handlungen von der Lebensstellung und vom Erbe abhängen. Dieses beweist aber nur, daß unser Wille nicht absolut frei ist. Der relativ freie Wille wirkt zusammen mit Erbe und Lebensstellung und hat nach meiner Ueberzeugung die allergrößte Bedeutung für Individuum und Gesellschaft. Ein jeder fühlt tief die Verantwortlichkeit für seine Handlungen. Ohne die Bemühungen der einzelnen Menschen würde nichts prosperieren. Dieses scheint mir wie ein Postulat zu sein.

Das Streben unserer Zeit, die Verantwortlichkeit vom Einzelnen auf die Gesellschaft zu überführen, steht mit derjenigen Doktrin in guter Uebereinstimmung, daß die Masse durch Organisation wie Wachs sich umformen läßt.

Unsere Bildung und Kultur ist einseitig. Die Intelligenz wird hoch entwickelt, Willenskraft und Gefühlsleben werden verhältnismäßig versäumt. Die Aufklärung wird sehr beachtet, die Erziehung viel weniger. Die Männer werden charakterlos. Das Gefühl von Recht und Unrecht, von Wahr und Unwahr müßte wohl in einer gebildeten Zeit wach gehalten werden, schläft aber zu oft. Offenbare Illusionen machen sich breit; die Dialektik fängt an, die objektive Wahrheit und die Erfahrung zu ersetzen. Es wird verbreitet, daß die Majorität immer recht hat, daß der Volkswille über Recht und Unrecht steht, und daß die führenden Gedanken eines Zeitalters als Wahrheiten zu betrachten sind. Was in

die Massen hineingearbeitet worden ist, sollte also mit der Wahrheit gleichbedeutend ein. Eine wunderbare, zeitgemäße Philosophie!

Alle Menschen sind einander von Geburt an ungleich, und es ist uns nicht möglich, die Verschiedenheit zu beseitigen. Wir können die Erbeinheiten nie verändern; diese bleiben dieselben während des ganzen Lebens, und die Kinder erben nur die Einheiten der Eltern. Die Geschwister sind jedoch ungleich, weil einige Erbeinheiten der Eltern bei einigen Kindern wegeliminiert werden, so z. B. die Arbeitsamkeit. Wenn diese bei einem Kinde vermißt wird, so können seine übrigen Gaben sich nicht geltend machen. Durch Krankheit, Schwäche, Faulheit, Genußsucht oder Mangel an Intelligenz werden viele Menschen für die Gesellschaft wenig brauchbar, einige sogar schädlich. Umgekehrt gibt es auch Individuen mit glänzenden Gaben, praktisch tüchtige, Organisateure, Forscher oder Künstler, die sowohl Gesellschaft wie die ganze Kultur heben können. Ein einziger tüchtiger Mann kann für eine Menge minderwertiger Menschen sorgen, er kann den Wohlstand des Landes heben und geradezu neue Erwerbsquellen schaffen. Die schaffenden Persönlichkeiten sind für das Vorwärtsschreiten unumgänglich nötig, sie kennzeichnen die lebenskräftigen Kulturvölker.

Obgleich wir die geerbten Eigenschaften nicht verändern können, ist es doch der Gesellschaft gewiß möglich, durch Verbesserungen bezüglich Aufklärung, Erziehung, Oekonomie und Organisation einen großen Einfluß auf Masse und Individuen auszuüben. Armut und Roheit können zurückgedrängt und große Fortschritte auf jedem Gebiet erzielt werden. Bis jetzt ist es jedoch nirgends gelungen, die Armut aus einem Volke auszurotten. So wird es wohl auch bleiben. Träge, leichtsinnige und wenig ernsthafte Menschen werden wohl immer in beträchtlicher Zahl vorkommen. Aber bemerkenswert bleibt es doch, daß in den reichen Ländern noch so viel Armut besteht, und daß für die Volksgesundheit bis jetzt so unvollkommen gesorgt worden ist. Eine für alle Menschen gleiche ökonomische Lage kann nicht erreicht werden, weil die praktischen Gaben so verschieden sind. Der tüchtige Landwirt kann aus seinem Boden viel größeren Ertrag erzielen als der Durchschnittsarbeiter, geschweige denn der Nachlässige. Mit Kunst läßt es sich deshalb nicht zu weit nivellieren!

Einige wunde Punkte bezüglich Oekonomie und Gesundheit der Völker muß ich noch hervorheben. Noch sind Streike nötig. Noch gibt es wohl kein einziges Land, wo die Grundstücksspekulationen unmöglich gemacht worden sind. Durch diese Spekulationen haben sich einzelne Kapitalisten sehr bereichert, während die überwiegende Mehrzahl eine Last zu tragen bekommen hat, die Leben und Gesundheit verschlechtert. Man hat irgendwo versichert, daß alles, was Streike und Lohnerhöhung eingebracht haben, durch die höheren Mieten verschlungen worden ist. Dieses mag übertrieben sein. Es ist jedoch schwer, einen Nutzen von diesen Spekulationen zu entdecken; es scheint ganz einfach ein Mißbrauch des Kapitalismus zu sein. Der hervorgerufene Schaden ist enorm. Die dabei gewonnenen großen Reichtümer werden indessen mit derselben Ehrfurcht betrachtet wie die durch schöpferische Arbeit gesammelten.

Wirkliche Kenntnisse besitzt nur derjenige, der eigene Beobachtungen gemacht und eigene Erfahrungen gewonnen hat. Viele Fächer fordern überdies Vorstudien in anderen Fächern, so auch die Biologie,

Hygiene und Soziologie. Viele Fragen müssen deshalb den Sachverständigen vorbehalten bleiben, die Majorität muß sich gefallen lassen, auf vielen Gebieten sich von der Sachkenntnis leiten zu lassen. Hierin liegt eine Einschränkung der Macht jeder Majorität, jeder Regierung. Das Individuum wird in der Tat zu dem begrenzt, wo es selbst gearbeitet hat. Wer alle seine Fähigkeiten auszubilden sucht, wird leicht zu nichts brauchbar.

Es ist gesagt worden: Im Impfgesetze kommt das Gemeinschaftsbewußtsein des Volkes zum Ausdruck, in ihm verkörpert sich der Gedanke der wahren Freiheit, freiwilliger, vertrauensvoller Unterordnung des Eigenwillens unter das wertvolle Ganze (Breger).

Sich von der Sachkenntnis beschränken zu lassen, gefällt in unserer Zeit nicht; die sozialen Fragen leiden schwer darunter. Gerade die Vakzinationsfrage ist in mehreren Ländern versumpft, weil die öffentliche Meinung irregeleitet worden und die Vakzination eine Parteifrage geworden ist. Es gibt sogar Aerzte, die auf diesem Gebiet gegen die Erfahrung arbeiten. In einigen Ländern ist ein ganzes System ausgearbeitet worden, das den Inhalt der Hygiene auf einige wenige Prinzipien reduziert. Obgleich dieses System ohne Grund und Boden dasteht, wird es als festgestellte Wahrheit unter dem Volke verbreitet und, wie behauptet wird, in gewissen Ländern von der Mehrzahl geglaubt. Eine wahre hygienische Kurpfuscherei, die die Majorität beherrscht! Ist so etwas möglich?

Eine Staatsordnung, die vor allem das Großkapital schützt, ist für die soziale Arbeit gefährlich. Wo das Kapital der Führer der öffentlichen Meinung im Lande ist und seine Ansichten in die Massen hineinbringt, da wird die Energie der Herr und das Leben Diener.

III. Städte und Landwirtschaft.

Bis zum letzten Jahrhunderte war es hauptsächlich die Landwirtschaft, die Europas Völker ernährt hat. Von der Bevölkerung auf dem Lande gingen die Stadtbewohner aus, und als die Industrie zu blühen anfing, reichten die Söhne und Töchter der Landleute aus, auch die Fabriken zu bevölkern. Die Beamten, Gelehrten und so viele andere Gebildete stammten ebenfalls vom Lande. Wo der höhere Unterricht den Kindern der Arbeiter zugänglich gewesen war, konnte der Sohn eines Bauern die höchsten Stellen erreichen. Ich halte es deshalb für sicher, daß die Landbevölkerung unsere Rassen hat erhalten können. Für die Zirkulation der Klassen und die Regeneration der gebildeten Klassen hat sie die größte Bedeutung gehabt; für die Rassenhygiene sind also die Landleute und Landwirtschaft von außerordentlichem Wert gewesen. Wenn die Landwirtschaft zurückgeht, drohen dem ganzen Lande große Gefahren. Nach meiner Ueberzeugung liegt die größte Gefahr darin, daß die Rasse nicht erhalten werden kann.

In der sozialen Agitation hört man freilich die entgegengesetzte Auffassung, nämlich daß die Arbeiter der Landwirtschaft so arm seien, daß sie kränklich werden und Krankenhäuser und Irrenanstalten bevölkern. Nach Beweisen für ähnliche Behauptungen habe ich vergebens gefragt. Es ist wahr, daß die Kinder der armen Familien auf dem Lande im Pubertätsalter oft von geringem Wuchs sind. Gleichzeitig besitzen dieselben aber beneidenswerte Muskelkräfte. Elfström hat in Sundsvall die Schüler des Gymnasiums mit den Arbeitern vom gleichen

Alter in der Holzindustrie verglichen. Die letztgenannten waren verhältnismäßig klein, die Körper weniger gut proportioniert, Plattfuß recht häufig; Anämie, Skoliose und Myopie gehörten dagegen zum Schulleben [1]).

Die genannten Agitatoren haben begreiflicherweise eine Vorliebe für Städte und Industrien, wo die Kultur sichtbar blüht. Es ist aber unsicher, ob Städtebewohner und Industriearbeiter die Rasse erhalten können. Es ist auch unsicher, ob ihre Kinder in allen Richtungen entwickelungsfähig sind, so daß von ihnen alle nötigen Arbeiten ausgeführt werden können. In der 1. Generation nach Verlassen des Landes mag es wohl so sein; allmählich scheint aber ein anderes Verhältnis einzutreten. Die Bevölkerung der Städte und Industrien hat gegen schwere Muskelarbeit und landwirtschaftliche Hilfsarbeit oft Abneigung, was mit mangelnden Körperkräften und einer gewissen erworbenen Schwerfälligkeit für solche Arbeiten zusammenhängen kann. Ihre Interessen gehen überdies nach anderer Richtung. Da sie für eine bestimmte Arbeit ausgebildet sind, sind sie zu spezialisiert geworden, und diese Einseitigkeit kann gewissermaßen erblich sein.

Ich unterscheide also Landbewohner und spezialisierte Stadtbewohner und Industriearbeiter. Die Grenze ist natürlich nicht scharf. Unter den Letztgenannten sind nicht alle spezialisiert, und auf dem Lande trifft man auch Personen, die einseitig begabt und ausgebildet sind. Jedoch ist der Unterschied beachtungswert. Ich verstehe unter „spezialisert“ eine gewisse Neigung zu einseitiger Ausbildung, und Abneigung oder Unfähigkeit in bezug auf so abwechselnde Arbeit, wie die der Landwirtschaft ist. Unsere Kultur kann die meisten einseitigen Begabungen verwerten, ja sie braucht diese geradezu. Viele solcher Menschen, die ohne die Kultur unbemerkte, vielleicht unnütze Mitglieder der Gesellschaft geblieben wären, sind zu schönen Kulturblumen entwickelt worden, da die Spezialisierung eine höhere Ausbildung ermöglicht.

Hier finden wir zweifelsohne die oben behandelte relative Erblichkeit. Erworbene Eigenschaften, Interessen, Gewohnheiten gehen durch mehrere Generationen hindurch, ohne daß eigentliche Konstanz vorliegt. Darwin sagt: Die Gewohnheit wird zum Instinkt, besonders nach mehreren Generationen; unsere Organe und der Körperbau können verändert werden; durch Gebrauch und Gewohnheit wird eine Fähigkeit verstärkt, durch Nichtgebrauch verringert und eingebüßt. Die Wirkung auf die folgenden Generationen wird besonders durch natürliche Züchtung geschärft.

Meine Schlußfolgerungen sind folgende: Die Bewohner des Landes haben die Rassen erhalten und tun es noch. Städte und Industrien haben die Kultur entwickelt und unterhalten; ob diese aber die Völkerrassen erhalten können, ist unsicher. Hierin finden wir einen wichtigen Grund, die Landwirtschaft zu unterstützen. Für die Kinder ist es sehr vorteilhaft, auf dem Lande erzogen zu werden, da in den Städten das Menschenmaterial schnell verzehrt zu werden scheint. Davon werde ich noch sprechen.

Stadt- und Landbewohner müssen füreinander Verständnis fühlen; beide sind für Volk und Kultur nötig. Für die Kultur wirkt der eine mehr aktuell, der andere steht in dieser Hinsicht gewissermaßen in Reserve. Aber ohne die Reserven der Landbewohner ist die Zukunft der Rasse nicht gesichert.

1) Hyg. Tidskr. Bd. 3. 1911. S. 230.

IV. Der Kampf ums Dasein.

Oben haben wir zu beleuchten versucht, wie diese furchtbare Macht unter Tieren und Pflanzen waltet. Unendlich viele Individuen gehen im Kampfe zugrunde, ja ganze Rassen werden vernichtet. Das Resultat ist jedoch großartig: die Krankhaften, Gebrechlichen, Altersschwachen werden von Lebenskräftigen, mehr Konkurrenzfähigen ersetzt; Stillstehen und Versumpfung wird unmöglich gemacht. Da, wo neue Arten durch irgendeine Ursache entstanden sind, entscheidet der Kampf über ihren Wert. Diejenige neue Form, die schwächer als die Ursprungsart ist, verschwindet; die neuen Stärkeren siegen. So zwingt der Kampf ums Dasein die Organismen zu einem Vorwärtsschreiten; aus niedrigstehenden, einfacheren Formen können höhere, besser für die Konkurrenz ausgerüstete gebildet werden.

Dieses Vorwärtsschreiten ist jedoch begrenzt. Viele Formen bleiben wie sie sind und ändern sich in Jahrtausenden nicht. Gewisse ansteckende Krankheiten und Gärungen verhalten sich jetzt gerade so, wie sie von den ältesten Völkern beschrieben worden sind. Man hat angenommen, daß die Mikroorganismen sehr einfach konstruiert sind; dieses ist ein Irrtum. Meine Untersuchungen haben gezeigt, daß pathogene Bakterien große Fähigkeit haben, sich verschiedenen Verhältnissen anzupassen, und daß sie sowohl parasitisch wie saprophytisch leben und verschiedene Formen annehmen können[1]).

Viele Organismen, die ihren Lebensbedingungen gut angepaßt sind, können lange unverändert bleiben, andere Organismen gehen sogar rückwärts. Höhere Pflanzen haben das Chlorophyll verloren; es gibt Vögel, die nicht fliegen können usw. Die Rückwärtsschreitenden haben sich irgendwo angepaßt, wo ihre Organe unnütz waren, oder sogar mehr schadeten als nützten. Solange ihre äußeren Verhältnisse vorteilhaft bleiben, gedeihen solche gesunkenen Formen; die Gefahr, zugrunde zu gehen, droht jedoch immer; ohne besonders günstige Verhältnisse können sie nämlich mit anderen Formen nicht konkurrieren.

Können die Menschen diesen Hebel, den Kampf ums Dasein entbehren? Daß eine Konkurrenz nötig ist, geben wohl alle zu: Kriege sogar haben nach geschichtlichen Zeugen erhebliche Fortschritte befördert. Sind die Menschen nunmehr so weit gekommen, daß die Kriege nur Schaden anrichten? Vor 1848 wurde der Glaubenssatz verbreitet, daß Kriege zwischen zivilisierten Völkern unmöglich wären; dasselbe wurde in unserer Zeit bis zum 1. August 1914 wiederholt. Der Wunsch hatte gesprochen!

Ob Menschen mit Gewalt getötet werden oder verhungern oder durch Mangel an Pflege zugrunde gehen, ist für die Beurteilung gleich, wie zugegeben werden muß. In der Natur äußert sich der Kampf ums Dasein teils so, daß die Stärkeren anderen Organismen die Nahrung fortnehmen, teils durch direktes Töten. Unsere Pazifisten verurteilen mit Recht das Morden von Menschen; Versuche, Menschen verhungern zu lassen, und das Verschleppen einer ganzen Bevölkerung rufen aber nicht dieselbe Indignation hervor. Der Krieg „für die Kultur", oder „für die

---

1) Wuchsformen, Fruktifikation und Variation der Typhusbakterien. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 83. 1916. S. 1.)

Freiheit“ wird sogar verteidigt. Wir sind daher noch weit entfernt von einer Verbannung aller Kriege!

Jeder Mensch ist den Altersgesetzen unterworfen; die Lebenslänge hängt von dem Erbe von den Eltern ab und auch davon, wie wir die Gesetze des Lebens beachten. Nach einigen Jahrzehnten müssen wir sowieso sterben und vielleicht schon vorher von unserer Wirksamkeit zurücktreten, wie schwer dieses auch fällt. Einige sträuben sich dagegen und tun alles, um ihre Stellung zu behaupten. Die alten Menschen sind nicht immer gutmütig; Boshaftigkeit, Geiz, Wahnbilder sind nicht ungewöhnlich. Resignation ist im Alter an seinem Platz, wird aber während des Lebens nur von einem Teil der Menschen erworben.

Auch die Zeit der regen Wirksamkeit der Völker ist begrenzt. Eine Großmacht oder Weltmacht vermag nur während weniger Jahrhunderte ihre hohe Stellung aufrechtzuerhalten. Bald ist das Volk nicht mehr in genügendem Grade lebenskräftig und schöpferisch; es kann nicht länger den großen Anforderung entsprechen, die an eine führende Macht unter den Völkern gestellt werden. Dann hat seine Stunde geschlagen; es muß als verbrauchte Kraft zurücktreten.

Eine veraltete Weltmacht mit ihren ausgelebten Rassen gibt wohl nie freiwillig ihre Stellung auf, und hier finden wir die Ursache vieler Kriege. Gleichzeitig mit dem Niedergang der Kraft geht oft auch die Sittlichkeit rückwärts. Die verwöhnten herrschenden Rassen, die während mehrerer Generationen nicht wie früher den Zwang fühlten, tüchtig zu arbeiten und sich nach den Gesetzen des Lebens einzurichten, sinken tiefer und tiefer in bezug auf Leistungsfähigkeit; Illusionen verdunkeln die objektive Wirklichkeit; Hochmut, Mammonismus, Genußsucht nehmen überhand. Bald kommt die Katastrophe, mit oder ohne Krieg; wir können dieselbe nicht verhindern.

Dagegen können wir viel tun, um den Kampf ums Dasein zu mildern. Das Ziel kann nicht sein, die alten und verkommenen Völker, Klassen und Familien bei Macht und Reichtum zu erhalten. Der Stärkere, der Vorwärtsdrängende hat dagegen die Verpflichtung, das schwere Schicksal der Zurückweichenden zu mildern. Der Ueberlegene braucht nicht Gewalt, er siegt sowieso; aber er muß immer Rücksicht zeigen. Aller Weisheit und Großmut ungeachtet wird es jedoch schwer sein, dem Hasse der Weichenden zu entgehen.

Wie viel Arbeit bleibt nicht übrig, um den Kampf ums Dasein zwischen den Menschen menschenwürdig zu machen? Eine der schwersten Aufgaben der Zivilisation.

V. Bemühungen, den Kampf zu mildern.

Die absichtlich verminderte Nativität hemmt ein Volk in der Entwickelung und wäre, wie man behauptet, imstande, die Konkurrenz mit anderen Völkern zu mildern. Die Methode ist von sozialen Reformatoren sehr empfohlen worden — von Malthus bis zu unseren Tagen. Um das Jahr 1880 fing in mehreren Ländern die traurig erfolgreiche Agitation an; in den 90er Jahren zeigten sich schon deutliche Resultate in der Bevölkerungsstatistik von Schweden und auch anderswo; 10 oder 15 Jahre später trat dieselbe Erscheinung in Deutschland hervor.

Es gibt nur eine Beweismethode, um die Nützlichkeit dieser Bewegung festzustellen, nämlich Völker ausfindig zu machen, die durch die verminderte Nativität glücklicher geworden sind und darunter als schaffende Kulturvölker prosperieren. Der Beweis ist bis jetzt nicht erbracht worden. Ganz umgekehrt wird bezüglich der antiken Völker behauptet, daß Römer und Griechen auf diesem Wege zugrunde gegangen sind. Das System wäre somit als Selbstmord zu betrachten. Für die Erhaltung der Arten produziert die Natur von jeder eine große Menge; können die menschlichen Rassen ohne diese scheinbare Verschwendung erhalten werden?

Wenn die Nativität von 33 bis 22 pro Mille, also um $1/3$ erniedrigt wird, so verschwindet dabei auch $1/3$ der Tüchtigsten und Begabtesten aus dem Volke. $1/3$ derjenigen arbeitenden und schöpfenden Persönlichkeiten, die das Land heben und die Kultur vorwärtstreiben sollten, wird jahrausjahrein vernichtet. Mit Recht wird hervorgehoben, daß die Kriege ganze Jahrgänge von jungen Männern verschlingen. Dabei wird aber meistens verschwiegen, daß das Zwei-Kinder-System viel ärger wütet, weil seine Dauer unbegrenzt ist.

Die abnehmende Nativität hemmt die Entwickelung der Völker. Es liegt in jedem Menschen das Streben, vorwärtszukommen; dieses kann mehr egoistisch oder mehr altruistisch sein, immer aber wollen wir vorwärts, um etwas Besonderes zu erreichen, oder Vervollkommnung zu erringen. Wird es gelingen, das Vorwärtsstreben zurückzuhalten? Würde dieses uns glücklich machen? Ist es nicht Unnatur? Es scheint ebenso unnatürlich zu sein, als wenn man wollte durch Verschlechterung der Schulen und der praktischen Ausbildung die Konkurrenz erträglicher machen. Nichts könnte den Druck so mindern, wie die Einziehung der technischen Lehranstalten und der Forschungsinstitute.

Auch in alter Zeit bemühte man sich, von der harten Konkurrenz loszukommen. In Ostasien schlossen sich die Völker von der Außenwelt gänzlich ab und lebten für sich; ein Stillstehen wurde erreicht. Die Konkurrenzfähigkeit verschwand, das Faulwerden fing an; die Katastrophe kam.

Um die herrschenden Klassen zu schützen, hat man Schranken zwischen den Volksklassen errichtet. Die Geschützten, Privilegierten lebten in einer Ausnahmestellung in Wohlstand und Reichtum. Eine höhere Ausbildung wurde dadurch ermöglicht. Gewohnheiten und Interessen entwickelten sich unter dieser bevorzugten Minderzahl, die mit Wahrscheinlichkeit relativ erblich wurden. Bei der Eheschließung fand eine Auswahl statt, die die Rasse dauernd veredeln konnte. Aehnliches fand ebenfalls in den privilegierten Städten statt. Durchgehends können wir wohl behaupten, daß die jetzt blühende Kultur durch eine privilegierte Minderzahl entstanden und weitergeführt worden ist.

Der Schutz hat also Großes gewirkt, er hat aber auch Uebelstände hervorgerufen. Die Mehrzahl versäumte und mußte in der Reserve bleiben (vgl. S. 151); unter den Geschützten, die nicht den Zwang zur Arbeit fühlten, nahm oftmals die Tüchtigkeit in bedenklichem Grade ab, und ganze Klassen sind bei eintretender Katastrophe fortgefegt worden.

Die jetzigen Parteien bevorzugen natürlicherweise ihre Mitglieder, wobei der Tüchtigere oftmals zurückgesetzt wird. Eine ähnliche Richtung

macht sich unter Industriearbeitern bemerkbar, indem sie die tüchtigsten Arbeiter einigermaßen zurückhalten wollen.

Es ist eine schwere Aufgabe der Gesellschaft, die Kulturarbeit und die Kulturträger mit Maß und Verstand zu schützen.

Die harte, grausame Konkurrenz zwischen den Völkern will man jetzt durch Schiedsgerichte mildern. Der Versuch ist großartig, wird aber schwer auszuführen sein. Es gilt, Recht und Barmherzigkeit zu üben, ohne gegen die Gesetze der Biologie und des Lebens vorzugehen. Das Vorwärtsschreiten der Kultur muß befördert und die Altersgesetze für die Völker müssen beachtet werden. Ist dieses in jetziger Zeit möglich und kann angenommen werden, daß dasselbe Maß an Feind und Freund gelegt wird?

Die Demokratie hat das große Verdienst, den erwähnten Gedanken ernsthaft aufgenommen zu haben. Ihre herrschenden Doktrinen sind jedoch meistens unentwickelt, und einige streiten offenbar gegen die Gesetze des Lebens. Die Bedeutung der Masse ist furchtbar übertrieben, die Sachkenntnis wird mißachtet, Dialektik und Diskussionen sollen manchmal die Erfahrung ersetzen, Toleranz mangelt. Ihre Organisation ist ebenfalls unentwickelt. Unter reichen Völkern ist die Armut noch drückend, Aufklärung und Volksgesundheit sind versäumt; Egoismus und Mammonismus blühen. Der Altruismus zeigt sich in Bemühungen, Proselyten zu machen — mit oder ohne Zwangsmittel. Wir treffen ein bedenkliches Streben, den gefallenen Mantel des mittelalterlichen Papsttums wieder aufzunehmen. Man wünscht nicht nur, die Grenzen zwischen den Völkern zu ziehen, sondern auch zu bestimmen, ob die Sonne um die Erde kreist. Eine solche heilige, allgemeine Demokratie würde zweifelsohne für das Vorwärtsschreiten der Kultur verhängnisvoll werden.

Den Kriegen muß in der Zukunft auf die Art vorgebeugt werden, daß die möglichen Ursachen gleich untersucht und ausgeglichen werden. Haben sich genügende Kriegsursachen gehäuft, so kann keine menschliche Macht den Ausbruch verhindern.

Wenn der jetzige Krieg mit seinen Leiden und Schäden beendigt ist, werden die Völker sicherlich für objektives Recht und objektive Wahrheit zugänglicher werden als vorher. Ein jedes Volk muß sich jedoch fortwährend hüten, quantité négligeable zu werden. Wir sind noch weit von internationaler Rücksichtnahme entfernt.

Es ist gesagt worden, daß die Demokratie unbesiegbar gewesen wäre, wenn sie im Zeichen der Liebe hervorgetreten wäre. Ich möchte hinzufügen, wenn sie sich den biologischen Gesetzen, „Gottes unveränderlichen Gesetzen“, untergeordnet hätte.

Es ist ein schöner Gedanke, den Kampf ums Dasein durch gegenseitige Hilfe mildern zu wollen. Schon unter den Tieren ist eine ähnliche, auf gegenseitige Hilfe gestüzte Organisation sehr häufig. Individuen aus derselben Rasse schließen sich zusammen, wodurch vieles erreicht wird, was dem Einzelnen zu erreichen unmöglich wäre. Solche Arten können erfahrungsgemäß ihre Zahl stark vermehren. Viele Organisationen unter den Menschen haben dasselbe Ziel; Nationen, freie Städte, Gemeinden, Klassen, Familien, Parteien, Koterien, alle sind für gegenseitige Hilfe

eingerichtet und können bei herrschendem Altruismus Vorzügliches leisten. Sie mildern die Konkurrenz innerhalb der Rasse sowie unter den Mitgliedern der Organisation und verschaffen denselben manche Vorteile, nicht am wenigsten in bezug auf den Kampf mit Außenstehenden. Um auch diesen voll zu dienen, muß die Organisation, die gegenseitige Hilfe, alle Menschen umfassen und allein gegen die Natur vorgehen und kämpfen. Sie muß universell werden.

Die universelle allgemeine Hilfe muß natürlicherweise innerhalb der Gesetze für das Leben arbeiten. Die Organisation darf nicht alle Menschen gleichstellen, sie darf nicht die tüchtigeren, die strebsameren, die begabteren verhindern, ihre Gaben auszunutzen, nicht die Altersschwachen in der früheren Wirksamkeit behalten. Die höher begabten Menschen sind immer in der Minderzahl, überdies ist die Zeit der schaffenden Individuen und Nationen begrenzt. Die Schaffenden können der Natur neue Werte abzwingen und dadurch das Leben aller Menschen erleichtern. Wenn die Möglichkeit, zu schaffen, versäumt wird, hört das Vorwärtsschreiten auf, das Verfaulen fängt an, und die Katastrophe nähert sich.

Die angedeutete universelle Organisation setzt einen vollkommenen Altruismus voraus. Die kleineren Organisationen haben gewiß der Gesamtheit gut dienen können. Wir können dann von einer Symbiose zwischen ihnen sprechen. Wo aber der Egoismus vorherrschend und die Symbiose zu einem fressenden Parasitismus umgewandelt wird, muß die Organisation beseitigt werden, oder das Ganze bricht zusammen, Wirte und Schmarotzer sterben ab.

Es gibt nur eine universelle, alle Menschen umfassende Organisation, nämlich die biologischen Gesetze, Sie treiben uns alle vorwärts. Wer sich nicht unterordnet, geht zugrunde.

VI. Außerhalb der Wissenschaft.

Hygiene und soziale Arbeit können unmöglich die Religion und die spekulative Philosophie völlig unberücksichtigt lassen, obgleich ihre Lehren nicht durch exakte, naturwissenschaftliche Methodik gewonnen sind und teilweise sogar außerhalb der Erfahrung liegen. Die Ursache liegt darin, daß die Lehren einen enormen Einfluß auf unsere Handlungen und unsere Auffassung von Verantwortlichkeit, Recht und Unrecht, von einem Ziel unseres Lebens ausüben.

Nur sehr wenige Menschen begnügen sich mit dem, was Wissenschaft und Erfahrung festgestellt haben. Sogar die Leute der Wissenschaft tun es nicht, und wir finden in ernsthaften wissenschaftlichen Arbeiten nicht selten den subjektiven Glauben des Verfassers — früher so wie jetzt noch. Linné spricht vom Creator und endigt mehrere Schriften mit: soli Deo gloria. Jetzt ist es manchem Verfasser schwer, seinen materialistischen Glauben fernzuhalten. Linné ließ seinen Glauben nicht auf Beobachtungen und Schlußfolgerungen Einfluß üben. Es fragt sich, ob die materialistischen Verfasser dieselbe Objektivität und gute Logik einhalten.

Wille und Gefühle bestimmen unsere Handlungen. Die soziale Arbeit hat deshalb für unser Gefühlsleben und den Charakter das größte Inter-

esse. Ein gesundes Gefühlsleben und die Keuschheit bedeuten Kraft; Mangel an Selbstbeherrschung und Unsitten ebenso wie krankhafte Neigungen und Laster vermindern die Leistungsfähigkeit.

Die Menschen in unserer Zeit scharen sich um zwei oder drei verschiedene Hauptrichtungen. Die einen glauben mit Linné, Mendel, Pasteur und Robert Mayer an einen liebevollen Gott und an ein fortgesetztes Leben nach dem Tode. Die anderen bleiben bei der Energie und halten diese für die Urquelle des Lebens. Für die Erstgenannten ist eine persönliche Verantwortlichkeit selbstverständlich. Der Staat sowie auch das Individuum müssen für ihre Handlungen Rechenschaft abgeben. Die Auffassung bedeutet einen mächtigen Hebel und zwingt uns, nach den Gesetzen des Lebens zu handeln, stützt Mäßigkeit usw.

Der Materialist fühlt nicht dieselbe Verantwortlichkeit für seine Handlungen. Er verneint nämlich den freien Willen des Menschen. Hier droht überdies immer die alte Aufforderung: Lasset uns essen und trinken, morgen müssen wir sterben.

Der Agnostizismus kann nicht ganz übergangen werden. Es scheint, daß Darwin sich mit dieser Lehre begnügt hat. Für den Wissenschaftsmann liegt es nahe bei der Hand, ganz einfach die offenen Fragen als ungelöst zu betrachten. Aber wenige Menschen begnügen sich damit.

Als Robert Koch für seine Forschungen über die Tuberkulose den Nobel-Preis erhielt, redete er in Stockholm über die großen Schwierigkeiten, diese seine Entdeckungen geltend zu machen. In den Streit mischten sich allerlei Momente, die nicht zu der wissenschaftlichen Diskussion gehörten, unter anderem doktrinäre Anschauung, Parteisinn und nationale Rücksichten. Auf einem internationalen Kongresse wurde sogar eine Abstimmung darüber vorgeschlagen, ob Koch mit Recht die Tuberkelbakterie des Menschen und des Viehes als einander ungleich ausgegeben hat.

O. Hertwig schildert, wie vorsichtig sich Darwin ausdrückt und auch Zweifel äußert, während Haeckel mit Bestimmtheit, die jeden Einwand abschnitt, zugleich agitatorisch und Anhänger werbend auftrat; Fragen der Wissenschaft machte er zu solchen der Ueberzeugung und des Glaubens. Darwins Entwickelungstheorie sollte nach ihm bei folgerichtiger Durchführung schließlich notwendig zu der monistischen oder mechanischen (kausalen) Weltanschauung hinleiten. Haeckel machte die wissenschaftliche zugleich auch zu einer politisch-religiösen Frage. Weismann wieder meint, daß wir durch Erfahrung niemals den Vorgang der Naturzüchtung feststellen können. Er fragt: Was ist es denn aber, was uns diesen Vorgang mit so großer Sicherheit als wirklich annehmen läßt? Die Antwort lautet: Nichts anderes als die Macht der Logik. Hertwig spricht auch von einer vom Jahre 1859 beginnenden, überstürzten und sich steigernden Hypothesenfabrikation, wie es in einer früheren Periode unter dem Einfluß der Naturphilosophie der Fall war. Hertwig hofft, daß die jetzige Prüfungszeit der Völker auch in vielen Fragen der Kultur und Wissenschaft gute Folgen tragen wird.

Die Wissenschaft macht gegenwärtig eine schwere Krisis durch. Die erwähnten großen Mißzustände zeigen auch bei hervorragenden Persönlichkeiten einen auffallenden Mangel an wissenschaftlicher Logik und Methodik. Es ist jedoch nicht anzunehmen, daß dort der eigent-

liche Fehler liegt. Lieber möchte ich die Erscheinung mit dem Sprichwort erklären: der Wunsch ist Vater des Gedankens. Die Wissenschaft leidet sehr unter diesen Mißverhältnissen, die soziale Arbeit wahrscheinlich noch mehr. Die Entwickelung ist mehr und mehr in der Richtung gegangen, daß ein jeder weiß, was zu tun ist, er handelt aber beliebig.

Wir haben öfters von Recht und Wahrheit gesprochen. Gibt es objektives Recht und objektive Wahrheit? Was die Erfahrung lehrt, ist ja objektiv wahr, und es gibt eine unzählige Menge von Erfahrungen, die für alle Zeiten bestehen. Gegen diese festgestellten Wahrheiten zu handeln, ist unrecht; ebenso unrecht ist es, zu tun, was der Erfahrung nach der Gesellschaft oder dem Individuum schadet. Es ist gesagt worden: ein Mann mit Gott ist immer in der Majorität. Es ist selbstverständlich, daß derjenige, der nach „Gottes unveränderlichen Gesetzen" handelt, früher oder später recht bekommt. Wer aber sich gegen die biologischen Gesetze einrichtet, wird gezwungen, seinen Kurs zu ändern, oder er geht unter.

Zusammenfassung.

Wir haben kein Recht, die Gesetze der Energie und diejenigen des Lebens zu vermischen. Die Vererbung z. B. kann nicht allein durch die Energie erklärt werden, und eine Menge andere Erfahrungen über das Leben verhält sich ebenso. Linné, Darwin und Mendel sind diejenigen Biologen, die das meiste Licht über die Erscheinungen des Lebens verbreitet haben.

Linné hat die zähe Konstanz der Merkmale der Arten und Spielarten entdeckt und bewiesen, was eine große Errungenschaft für die Biologie bedeutet. Damit legte er den Grund der Vererbungslehre. Mendel hat gefunden, wie die bei Vater und Mutter verschiedenen Erbeinheiten bei den Kindern kombiniert werden. Für die sozialen Wissenschaften gehören sowohl die Konstanz wie die Vererbungsgesetze zu den wichtigsten Tatsachen.

Darwins Kampf ums Dasein treibt die Entwickelung der Lebewesen vorwärts und verleiht den Stärkeren, den mehr Konkurrenzfähigen den Sieg. Die Natur bringt unendliche Mengen von Samen und Brut hervor; nur ein ganz kleiner Teil davon findet seine Auskunft. Sowohl bei Kreuzung wie Mutation entstehen aus den Ursprungsarten nicht nur stärkere, sondern auch schwächere Formen. Der Kampf zwischen ihnen allen erzwingt die Verjüngung und den Fortschritt, verhindert die Stagnation und Versumpfung. Nach Linné besorgt die Natur selbst ihre Entwickelung: Natura creatoris executrix.

Weil wir annehmen, daß alle Lebewesen genetisch zusammenhängen, müssen wir auch als wahrscheinlich annehmen, daß die Menschen denselben Gesetzen des Lebens untergeordnet sind wie Pflanzen und Tiere. Soweit die Erfahrung reicht, ist dieses auch der Fall.

Es ist zweifellos, daß auch die Menschen den Kampf ums Dasein aufnehmen müssen. Eine unbarmherzige Konkurrenz waltete früher zwischen den Völkern. Das stärkste drängte vorwärts und wurde nach einiger Zeit auch verdrängt. Versumpfung konnte nur für begrenzte Zeit eintreten. Die Menschen wurden gezwungen, sich anzustrengen und

sich nach den Gesetzen des Lebens einzurichten. Bei der Altersschwäche einer führenden Rasse wurde sie durch frischere Kräfte ersetzt.

Unter diesem Kampf ist die Kultur entstanden. Sie hat das Ringen einigermaßen gemildert, hat es aber nicht beseitigt. Eine ernsthafte Konkurrenz bleibt immer nötig. Die vielen Versuche, sich dem Kampfe zu entziehen, sind nur teilweise geglückt; Schranken und Schutz haben zweifelsohne ihren Nutzen gehabt. Wo aber zu genau abgeschlossen und geschützt wurde, trat Verfaulen ein und danach die Katastrophe.

Die künstlich verminderte Nativität ist ein verderbliches Mittel. Wenn nämlich die Nativität um $^1/_3$ sinkt, geht jährlich $^1/_3$ der Tüchtigsten und Begabtesten verloren. Gerade diese Kategorien treiben Oekonomie und Kultur vorwärts. Die angeborenen Eigenschaften lassen sich nicht durch Erziehung oder andere Mittel verändern, wohl aber können die Menschen durch bessere Lebensverhältnisse in vieler Hinsicht gehoben werden, Armut und Roheit können weichen usw.

Zwar sollten nach Darwins Nachfolgern die Organismen sich wie Wachs in der Hand des Züchters verhalten und sich nach Wunsch umformen lassen. Durch methodische Auswahl wäre es möglich, die Massen zu höheren Rassen zu entwickeln. Aehnliche Vorstellungen haben einen enormen Einfluß auf die Kultur gehabt, obgleich die Theorie auf keinem Gebiete durch Versuche weder mit Tieren noch mit Pflanzen bestätigt werden konnte.

Gewisse, sehr beachtungswürdige Veränderungen können wir jedoeh durch unsere Bemühungen veranlassen. Durch Uebung oder Vernachlässigung unserer Organe entsteht eine Einseitigkeit, die sich durch einige Generationen bemerkbar macht, ohne im eigentlichen Sinne des Wortes erblich zu werden. Ebenso kann Interesse oder Abneigung für gewisse Arbeiten durch mehrere Generationen gehen. Durch solche relative Erblichkeit entsteht ein Unterschied zwischen den Bewohnern der Städte und denen des flachen Landes. Die Erstgenannten mit ihren erwähnten einseitigen Begabungen nenne ich spezialisiert.

Die Landbewohner haben die Rassen erhalten, vom Lande werden Städte und Industrien bevölkert; die Kinder der Landbewohner sind zu allem brauchbar. Die Spezialisierten sind dagegen die hauptsächlichsten Träger der Kultur. Die Landarbeiter sind gewissermaßen als Reserven zu betrachten. Es ist unsicher, ob eine Rasse sich ohne diese Reserven erhalten kann.

Obgleich die großen Weltanschauungen, Religionen und Philosophien, zum Teil außerhalb unseres Wissens liegen, sind sie für die sozialen Arbeiten von bedeutendem Wert. Eine Lehre, die unsere persönliche Verantwortlichkeit und die Sittlichkeit hervorhebt, fördert unsere Arbeiten. Wo aber die Intelligenz auf Kosten unserer übrigen Fähigkeiten, und die Massen auf Kosten der Individuen großgezogen werden, wird unsere Arbeit beschädigt.

In unserer Zeit ist es nötig, hervorzuheben, daß es objektive Wahrheit und objektives Recht gibt.

Alle menschliche Arbeit muß in Uebereinstimmung mit den biologischen Gesetzen ausgeführt werden. Wo das nicht geschieht, mißlingen wir und verursachen uns Leiden.

Die Geschichtsforschung hat das Schicksal der Völker in Verbindung mit den Gesetzen der Biologie zu bringen. Die sittlichen und religiösen Erfahrungen vervollständigen unsere Kenntnisse von den biologischen

Gesetzen. Alle Erfahrungen über den Menschen haben denselben Ursprung und Grund; sie zeigen nur verschiedene Blätter im selben einheitlichen Gesetzbuche, dessen Gebote die universelle, unveränderliche Organisation der Menschheit ausmachen. Diese Gebote haben unsere Kultur vorwärtsgetrieben und treiben uns fortwährend.

Es liegt der Kultur ob, alle diese Gesetze genau kennen zu lernen, aber auch benutzen zu lernen. Wenn wir sie geschickt benutzen, drücken sie uns nicht länger; wir fühlen uns frei und mächtig. Die Gesetze sind nämlich unsere Werkzeuge geworden, die Glück und Fortschritte ermöglichen. (G. C.)

Inhalt.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 81. Heft 3.
Ausgegeben am 29. April 1918.

Ueber Befunde von Diphtheriebazillen in der menschlichen Milz bei tödlich verlaufener Diphtherie.

Von Dr. **Walter Röttger,**
Sekundärarzt der inneren Abteilung der „Krankenanstalt Altstadt" Magdeburg (Prof. Dr. R. Waldvogel), z. Zt. Oberarzt d. Res. im Felde.

In der Frage des Uebertritts der Diphtheriebazillen in den Kreislauf und in die Organe des Körpers sind die Ansichten über die Invasionsfähigkeit der Diphtheriebazillen geteilt.

So hebt Rößle (2) für die Diphtheriebazillen als einen ihnen als Erreger von Oberflächenerkrankungen zukommenden Charakterzug „die Abneigung, Allgemeininfektion zu erzeugen und damit ihr seltenes Vorkommen im Blute" hervor. Demgegenüber machen es die von Conradi und Bierast (3) erhobenen Befunde über Vorkommen von Diphtheriebazillen im Harn, zu denen sich solche von Liedtke und Völckel (3), sowie von Plange und Schmitz (4) gesellen, „wahrscheinlich, daß, zumal bei schwerem Verlauf der Diphtherie, die Erreger nicht nur an der Eintrittspforte, sondern auch im Inneren des Körpers sich vermehren".

Jochmann (1) beurteilt die Sachlage so, „daß zwar nicht selten Diphtheriebazillen vom lokalen Herd ins Blut übertreten, daß sie dort aber keine günstigen Bedingungen zur Entwickelung vorfinden, sondern schnell durch die Nieren ausgeschieden werden, oder aber zum Teil sich in den Lungen festsetzen". Jochmann (1) hat fast stets den Nachweis von Diphtheriebazillen in der Lunge, sowohl in bronchopneumonischen Herden, als auch ohne Pneumonie, durch Kultur und Schnitt erbracht gesehen; nach seiner Ansicht „geschieht diese Aussaat zweifellos auf dem Blutwege". Bei der Besprechung der malignen Diphtherie weist Jochmann (1), auf Grund eigener bakteriologischen Untersuchungen, darauf hin, „daß meist das Blut solcher Fälle intra vitam und auch post mortem steril sei". Von den neueren Arbeiten untersuchten Liedtke und Völckel (3), von dem Gesichtspunkte ausgehend, daß die bisherigen spärlichen Befunde von Diphtheriekeimen in den Organen auf technische Fehler zurückzuführen sein könnten, die einzelnen Organe von 7 an Diphtherie gestorbenen Kindern nach dem von Conradi angegebenen Verfahren (8) zur elektiven Züchtung von Diphtheriebazillen. „Bei sämtlichen untersuchten Fällen fanden sich zahlreiche Diphtheriebazillen in Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere und Knochenmark. In 2 Fällen, in denen auch Hirnteile zur Verfügung standen, zeigten auch diese positiven Befund. Bei sämtlichen Fällen wurde von jedem einzelnen Organ die Pathogenität einer jeden Reinkultur gegenüber Meerschweinshen geprüft „alle Stämme waren vollvirulent". Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß Plange und Schmitz (4) „für einzelne der angeführten Leichen Versuchsfehler" vermuten, „da deren Organe aus dem Stadtkrankenhause Friedrichstadt stammen und erst nach der Demonstration und makroskopischen Untersuchung abgeholt und weiter verarbeitet werden konnten". Liedtke und Völckel (3) geben kurze Angaben aus den Krankengeschichten und Sektionsprotokollen. Soweit es aus diesen ersichtlich ist, hat es sich bei 6 der 7 Fälle um solche mit schwerem Verlaufe gehandelt. Es findet sich darunter 1 Tracheotomie. 1 Fall erweist sich als mit Serum behandelt (8000 I.-E. intramuskulär); eine Mitteilung über den Zeitpunkt der Injektion fehlt. Die Verfasser glauben sich zu dem Schluß berechtigt, „daß bei tödlich verlaufener Diphtherie anscheinend in jedem Falle die Loefflerschen Bazillen in den Körper eindringen. Es müsse daher bei diesen septischen Fällen von Diphtherie nicht nur mit Intoxikation, sondern auch mit Allgemeininfektion der Bazillen gerechnet werden." An dieser Stelle sei ausdrücklich hervorgehoben, daß nach Anschauung eines Kenners der Infektionskrankheiten, wie Jochmann (1) „auf Grund eigener klinischer Beobachtungen und bakteriologischer Untersuchungen der Zustand der malignen Diphtherie zweifellos in der Mehrzahl der Fälle allein durch das Diphtherietoxin bedingt ist".

Plange und Schmitz (4) greifen die Frage der Invasionsfähigkeit der Diphtheriebazillen mehr von einer anderen Seite, der ursächlichen, an. Sie kommen auf Grund ihrer an 20 Diphtherieleichen erhobenen Befunde zu dem Schluß, „daß ein deutlicher Unterschied zwischen tracheotomierten und nichttracheotomierten Fällen besteht". Sie beziehen sich auf Untersuchungen von Bulloch und Schmorl, die in den cervikalen und bronchialen Lymphdrüsen unter 14 Fällen 11 mal Diphtheriebazillen nachweisen konnten. Von diesen 11 Fällen waren 10 tracheotomiert, 1 intubiert, in den 3 negativen Fällen war eine Operation nicht vorgenommen worden. Plange und Schmitz (4) nehmen an, daß die Tracheotomie der Verbreitung der Krankheitskeime in den Körper den Weg ebnet. „Sie geben das Eindringen der Bazillen in die Organe bei tödlich verlaufenen Diphtheriefällen als wohl möglich zu", wollen es „aber bei den nicht tracheotomierten Fällen zumindest zu den Ausnahmen gerechnet sehen". Der klinische Verlauf der herangezogenen Fälle ist in ihrer Darstellung nicht berücksichtigt.

Sowohl Liedtke und Völckel (3), als auch Plange und Schmitz (4) verfehlen nicht, zu betonen, daß ihren Arbeiten ein zahlenmäßig nur spärliches Material zugrunde liegt. Es sei mir daher gestattet, über Befunde von aus der menschlichen Milz gezüchteten Diphtheriebazillen in 2 Fällen tödlich verlaufener Diphtherie zu berichten. Mit Plange und Schmitz (4) gilt auch mir die durch gemeinsame Unterbringung des Sektionsraumes und der bakteriologischen Untersuchungsstelle in demselben Häuserkomplex gebotene Gelegenheit, das Material umgehend verarbeiten zu können, als ein nicht zu unterschätzender Vorteil. Recht dringend sei auch an dieser Stelle auf die Notwendigkeit einer unter allen Kautelen geübten Technik in der Verarbeitung des Materials auf seinem Wege aus dem Körper, an dem Sektionstisch vorbei, durch das bakteriologische Laboratorium auf Platte und Tier hingewiesen, will man Fehlerquellen mit Sicherheit ausschließen.

Drei andere Punkte erscheinen mir — will man der Frage der Invasionsfähigkeit der Diphtheriebazillen sowohl rein deskriptiv, als auch mehr ätiologisch näher treten — besonders bei Plange und Schmitz (4) nicht genügend beobachtet, die Stellungnahme zu den 3 Fragen:

1) Wie charakterisieren sich die herangezogenen Fälle klinisch?

2) Wie charakterisieren sich die pathologisch-anatomischen Befunde?

3) Genügt bakteriologisch der kulturelle und tinktorielle Nachweis von Diphtheriebazillen für über den Rahmen der Diagnose hinausgehende Schlüsse?

Bevor an diese Fragen herangetreten werden soll, sei ein Ueberblick über die Befunde der klinischen, pathologisch-anatomischen und bakteriologischen Untersuchung der 2 Fälle gegeben.

Fall I[1]). 40-jähriger, mittelkräftiger Mann, der früher häufig an Rheumatismus, Kopfschmerzen, Herzbeschwerden gelitten haben will. 5 Tage vor der Aufnahme im Feldlazarett mit zunehmenden Schluckbeschwerden und Fieber erkrankt. Aufnahmebefund am 11. April 1916 morgens: Zunge: stark belegt, feucht. Rachenorgane: beide Mandeln, Gaumenbogen, Zäpfchen stark gerötet und geschwollen, sämtlich von graugrünlichem, schmutzigem, zusammenhängendem Belag überzogen. Zäpfchen ödematös geschwollen. Drüsen beiderseits druckempfindlich. Starker foetor ex ore. Lunge: Klopfschall normal, diffuse, trockene Geräusche. Herz: regelrecht; Puls 96, regelmäßig, kräftig. Temperatur 39,5° C. Urin: Eiweiß nachgewiesen. Milz nicht zu fühlen; sonstiger Befund ohne Besonderheiten. Der Kranke erhielt am Aufnahmetage morgens 4500 I.-E. intramuskulär. Die Untersuchung des Rachenabstriches ergab positiven Diphtheriebefund nach Kultur auf Loeffler-Platte und Verhalten zur Neißerschen Färbung. Gegen Abend des 11. April 1916: Besserung des Allgemeinbefindens und der Schluckbeschwerden; keine Atemnot, Puls 90, regelmäßig, kräftig, Temperatur 39,6, Rachenbefund unverändert 12. April 1916 morgens: starke Hinfälligkeit, blasse Ge-

1) Die Krankengeschichte verdanke ich Herrn Oberarzt d. Res. Dr. Wätjen und Herrn Oberarzt d. Res. Dr. Goldstein, das Sektionsprotokoll Herrn Oberarzt d. Res. Dr. Wätjen.

sichtsfarbe, Cyanose der Lippen und Ohren, etwas Nasenflügelatmen, Atmung oberflächlich und beschleunigt, dabei Rasseln, etwas Einziehen im Jugulum. Rachenbefund unverändert. Ueber den Lungen keine Dämpfung. Herz: Dämpfung nicht verbreitert. Töne wegen Trachealrasselns kaum zu hören. Puls 82, klein, regelmäßig, Temperatur 39,0° C. Urin: Eiweiß reichlich nachgewiesen, mikroskopisch: Zylinder; vereinzelte Epithelzellen, wenig Leukozyten. Mittags 11 Uhr: Puls 124, klein, regelmäßig. Temperatur 38,9° C. Nochmalige Injektion von 3000 I.-E. subkutan. Nachmittags 3 Uhr: Allgemeinbefinden etwas gehoben. Puls unverändert. Atmung noch immer erschwert. Deutliche Einziehungen im Jugulum. (Coffein.) Nach 3 Stunden: Atmung ist sichtlich erschwert. Cyanose hält unverändert an. Puls 120, wenig gefüllt, unregelmäßig. (Herzmittel.) Abends $10^1/_2$ Uhr: Zunahme der Cyanose, Pulsfrequenz (172) und Atemnot mit deutlichen Einziehungen im Jugulum und starkem Stridor. Puls wenig gefüllt, unregelmäßig. Rachenbefund unverändert; nach Eingehen mit dem Finger in den Kehlkopfeingang werden Membranen gelöst und ausgehustet. 11 Uhr: Tracheotomia superior wird vorbereitet, 11 Uhr 20 Minuten nach Freilegen der Trachea erfolgte Exitus vor Einschnitt der Knorpel. Sektionsbefund 13. April 1916: Zustand nach Tracheotomia superior. Schwere Diphtherie des Rachenringes und Kehlkopfes. Glottisodem. Membranöser Ausguß der Trachea und der größeren Bronchialverzweigungen. Eitriger Katarrh der kleinen Bronchien. Pneumonische Infiltration beider Unterlappen mit frischer fibrinöser Pleuritis. Interstitielles Emphysem. Schwellung der cervikalen und trachealen Lymphdrüsen. Erweiterung der linken Herzkammer. Milzschwellung. Stauungsnieren.

Bakteriologischer Befund: Nach sorgfältiger Entnahme der Milz aus dem Körper vor Eröffnung der Brust und Herausnahme der Brust- und Halsorgane wurde nach Abglühen der Kapsel mit sterilem Messer ein Stück herausgeschnitten und in eine sterile Schale gebracht. Dasselbe wurde sofort von der Leiche entfernt und unmittelbar verarbeitet. Nach Abglühen der Schnittfläche wurde aus dem Inneren mit ausgeglühter Platinöse möglichst viel Substanz herausgekratzt und auf sterile Loeffler-Platte gebracht. Nach 20-stündiger Bebrütung bei 37° wurden Kulturen von Stäbchen nachgewiesen. Die Kulturen zeigten charakteristische Farbe und Wachstum, die Stäbchen eine für Diphtheriebazillen typische Form und Lagerung und metachromatische Körperchen bei der Neißerschen Doppelfärbung.

Der Kranke bot also klinisch das Bild der Erscheinungen der schweren Rachendiphtherie mit schnell fortgeschrittener Entzündung auf Kehlkopf, Trachea und Bronchien, die zu Erstickungserscheinungen führte. An Intensität gingen damit ebenfalls zunehmende Allgemeinsymptome, wie Fieber, Mattigkeit im Verein mit frühzeitig einsetzenden Symptomen der Schädigung der Nieren und besonders des Herzens, einher. Der Tod trat unter Kreuzung der steil ansteigenden Pulskurve und der sich allmählich senkenden Temperaturkurve akut ein. Serumgaben (zusammen 8500 I.-E.), die erst verhältnismäßig spät verabreicht werden konnten, und Herzmitteln blieb ein nachweisbarer Erfolg versagt. Bestimmte Schlüsse auf eine Herabsetzung der Resistenz des Kranken lassen sich nicht ziehen, wir wissen, daß es sich um einen mittelkräftigen Landwirt gehandelt hat, der im 40. Lebensjahre den Strapazen des Feldzuges in einer verhältnismäßig ungünstigen Jahreszeit ausgesetzt war. Ueber die Virulenz der Bazillen wissen wir nichts, da eine vergleichende Untersuchung am Tier nicht vorgenommen ist. Ob die Pneumonie als eine auf dem Blutwege durch Diphtheriebazillen hervorgerufene angesehen werden kann, muß dahingestellt bleiben; dasselbe gilt für die Aetiologie der Schwellung der cervikalen und trachealen Lymphdrüsen, da der Nachweis von Diphtheriebazillen aus diesen Organen nicht erbracht ist. Aus der Milz sind Diphtheriebazillen gezüchtet worden. Sonstige Anhaltspunkte, die als Beweis für die intra vitam auf dem Blutwege erfolgte Aussaat von Diphtheriebazillen geltend gemacht werden können, fehlen.

Als sicher aber muß angenommen werden, daß der Befund von Diphtheriebazillen in der Milz nicht mit der Tracheotomie in Zusammenhang gebracht werden kann, denn erwiesenermaßen trat bereits vor Einschnitt in die Trachea der Herzstillstand ein. Damit kann die Tracheotomie, d. h. die mit der Kontinuitätstrennung der Gewebe zusammenhängende Eröffnung der Lymph- und Gefäßbahnen, nicht als auslösendes Moment für den Uebertritt von Diphtheriebazillen in den Körper erachtet werden; die Schranke, die die Trachea den Erregern bot, war bis zum Herzstillstand unversehrt erhalten geblieben.

Fall II[1]). In der Vorgeschichte keine früheren ernstlichen Erkrankungen; seit 2 Monaten im Felde beim Feldrekrutendepot, erkrankte Patient 3 Tage vor der Aufnahme im Feldlazarett plötzlich mit Schluckbeschwerden, Kopfschmerzen und Fieber und meldete sich am 3. Tage, als er vom Schanzen zurückkam, krank. Aufnahmebefund am 4. Krankheitstage am 18. April 1917 mittags: 160 cm großer, schwächlich gebauter Mann in mäßigem Ernährungszustande. Gesicht cyanotisch, aus Mund und Nase tritt schmutziger Schaum. Atmung stark beschleunigt. Rachen: Schleimhaut stark geschwollen, ödematös, beide Mandeln zeigen bis tief hinabreichende, schmutziggelbe Beläge. Es besteht Husten, der kleine, geblich-weiße Membranen zutage fördert. Puls beschleunigt (100), unregelmäßig, Temperatur 38,9° C. Urin: frei von Eiweiß. Der Kranke läßt unter sich. Mittags werden 3000 I.-E. intramuskulär gegeben, die Untersuchung des Rachenabstriches ergab kulturell auf Loeffler-Platten und tinktoriell nach Neißer den Nachweis von Diphtheriebazillen. Um 4 Uhr nachmittags tritt dyspnoischer Anfall ein unter zunehmender Cyanose, Kleinheit und Beschleunigung des unregelmäßigen Pulses und zeitweisem Aussetzen der Atmung. Nach starkem, erfolgreichem Hustenanfall unter Kampferdarreichung (10 ccm subkutan) bessert sich Puls und Atmung. Nach 2 Stunden erneuter starker Anfall mit aussetzender Atmung, Bewußtlosigkeit bei beschleunigtem, aber leidlich kräftigem Puls (120). Temperatur 40° C. An dem bewußtlosen Kranken wird die Tracheotomie ohne Narkose ausgeführt. Bei Einführung der Kanüle wird blutige Flüssigkeit mit zusammenhängenden Membranen ausgehustet. Die Atmung kommt wieder in Gang, nach $1^1/_2$-stündiger Bewußtlosigkeit erholt sich der Kranke unter Herzmitteln. Nächtliche Unruhe bei leidlichem Pulse. 19. April 1917 morgens Temperatur 42° C, Puls 145, Exitus in plötzlich einsetzendem, sehr heftigem dyspnoischen Anfall. 20. April 1917 Sektionsbefund: Diphtherische Membranen reichen weit bis in die Bronchien beider Lungen hinab. Nekrose beider Tonsillen. Starkes Oedem des Kehldeckels und Kehlkopfes. Geringe Stase der Lungen. Hypertrophie des linken Ventrikels. Die Milz zeigt einige septisch-embolisch verdächtige Stellen.

Bakteriologischer Befund: Die Milz wurde vor Eröffnung der Brusthöhle und vor Herausnahme der Hals- und Brustteile möglichst sorgfältig dem Körper entnommen und unter den nötigen Kautelen in einem besonderen Gefäß, von der Leiche entfernt, abgespült. Ein Stück wurde mit einem gut vor dem Gebrauch nochmals desinfizierten Messer herausgeschnitten. Weitere Verarbeitung wie im Fall I. Nach 20-stündiger Bebrütung bei 37° C waren auf der Loeffler-Platte in der Strichlinie 48 weißliche, halbkugelige Knöpfe gewachsen. Sämtliche 48 Kulturen zeigten Stäbchen von typischer Form und Lagerung mit metachromatischen Körperchen nach Neißer-Färbung in Reinkultur. Eine beliebige dieser Kulturen wurde auf Loeffler-Schrägröhrchen isoliert und nach 20-stündiger Bebrütung bei 37° C zur Kontrolle der Doppelfärbung nach Neißer mit positivem Ergebnis unterworfen. Gleichzeitig wurde $^1/_2$ ccm einer Aufschwemmung von 6 Normalösen dieser Schrägkultur in 2 ccm steriler Bouillon einem ausgewachsenen Meerschweinchen (Gifttier) subkutan in der Mitte der linken Brustseite injiziert. Einem zweiten ausgewachsenen Meerschweinchen (Kontrolltier) wurde die gleiche Dosis derselben Aufschwemmung unter Beigabe von

1) Die Krankengeschichte nebst Sektionsprotokoll verdanke ich Herrn Oberarzt Holm.

$^1/_2$ ccm „Di-Antitoxin Merck 1500 I.-E.“ ebenfalls subkutan an der linken Brustseite gegeben. Nach 38 Stunden Tod des Gifttieres. Die Sektion ergab: Ausgebreitetes sulziges Oedem der ganzen vorderen oberen Brustmuskulatur einschließlich des Unterhautzellgewebes, besonders stark links. Austritt von klarer Flüssigkeit nach Einschnitt des der Injektionsstelle benachbarten Unterhautzellgewebes. Starker seröser Erguß in beiden Pleurahöhlen. Seröser Erguß im Herzbeutel. Blutreiche Nebennieren. Geröteter oberer Darmabschnitt. Milz erschien makroskopisch unverändert. Der Versuch, aus dem durch Punktion steril entnommenen Herzblut, sowie aus der Milz Diphtheriebazillen zu züchten, hatte ein negatives Ergebnis. Das Kontrolltier blieb am Leben, ohne je auffällige Krankheitserscheinungen zu zeigen; die Beobachtung erstreckte sich über 2 Monate. Die weitere Untersuchung der zur Virulenzprüfung benutzten Kultur nach einmaligem Ueberimpfen auf Loeffler-Schrägröhrchen zeigte: fakultatives anaërobes Wachstum in tiefem Traubenzuckerstrich, Säuerung und Trübung der Thielschen Nährflüssigkeit innerhalb 24 Stunden. Die Prüfung ihrer Gramfestigkeit nach Langer ergab: Stäbchen mit rot gefärbtem Leib, zum Teil mit blau-schwarzer Polfärbung bei typischer Lagerung. Bakteriologisch handelte es sich demnach um echte, virulente Diphtheriebazillen.

Auch hier das klinische Bild der Diphtheria gravissima des Rachens mit Beteiligung der Nase und schnell fortschreitender Entzündung auf Trachea, Kehlkopf und Bronchien, die zur Einengung der Bronchien und Atelektase der Lungen geführt hat. Im Vordergrunde standen schwerste dyspnoische Anfälle und frühzeitige Herzschädigung. Serumgabe von 3000 I.-E. am 4. Krankheitstage, sowie Herzmittel hatten keinen erkennbaren Einfluß auf den Verlauf. Die Tracheotomie vermochte den Kranken nicht zu retten; ein plötzlich einsetzender, stürmischer dyspnoischer Anfall endete mit tödlichem Ausgang. Die Milz zeigte makroskopisch einzelne septisch-embolisch verdächtige Stellen, aus ihr wurden Diphtheriebazillen in Reinkultur gezüchtet. Bezüglich der Resistenz ist zu erwähnen, daß es sich um einen 29-jährigen Maler von schwächlichem Körperbau bei mäßigem Ernährungszustande gehandelt hat, der, seit 2 Monaten im Felde, in einer nachweisbar äußerst naßkalten Jahreszeit (Frühjahr 1917) bis zu seiner Krankmeldung mit Schanzarbeiten tätig war.

Betrachtet man die von Liedtke und Völckel (3) mit kurzen Angaben aus Krankengeschichte und Sektionsprotokoll versehenen 6 Fälle mit den soeben genannten 2, so ist sämtlichen 8 Fällen, unter denen insgesamt 2 Tracheotomien am Lebenden verzeichnet sind, gemeinsam, daß bei ihnen aus der Milz — abgesehen von den bei Liedtke und Völckel (3) aufgeführten anderen Organen — Diphtheriebazillen nachgewiesen sind. Dieser Befund läßt an der Richtigkeit der von Plange und Schmitz (4) aufgestellten Behauptung zweifeln, „daß das Eindringen von Diphtheriebazillen in die Organe bei tödlich verlaufenen Diphtheriefällen unter den nicht tracheotomierten Fällen zumindest zu den Ausnahmen zu rechnen sei“. Dieser Zweifel findet meines Erachtens auch in Fall I eine gute Stütze, wo Diphtheriebazillen aus der Milz nachgewiesen werden konnten, ohne daß eine Tracheotomie am Lebenden stattgefunden hätte.

Es sei weiter nicht versäumt, einen anderen, sowohl Fall I, als auch Fall II gemeinsamen Faktor, der Beachtung verdient und weder bei Liedtke und Völckel (3), noch bei Plange und Schmitz (4) be-

rücksichtigt worden ist, hervorzuheben: das ist das Verhalten des erkrankten Organismus unter Serumanwendung. In beiden Fällen sahen wir bereits mehrere Tage verflossen, ehe zur spezifischen Serumbehandlung geschritten werden konnte, in beiden Fällen blieb der bei ihnen angewandten Serumgabe jeglicher nachweisbare therapeutische Einfluß versagt.

Stellt man schließlich — leider entbehrt die von Plange und Schmitz (4) erfolgte Mitteilung ihrer 20 Untersuchungsergebnisse jeglicher Hinweise auf die Krankengeschichten und Sektionsprotokolle — das allen obigen 8 Fällen klinisch und anatomisch-pathologisch Gemeinsame in den Vordergrund der Betrachtung, so handelt es sich durchgängig — kurz gesagt — um: Diphtheria gravissima.

Ob eine weitere klinische Differenzierung, die uns Fingerzeige zu geben vermag, ob und wann eine Invasion von Diphtheriebazillen in den Körper erfolgt, von systematischen, eingehenden Untersuchungen am Krankenbett (bakteriologische Untersuchungen des Blutes intra vitam; systematische Organfunktionsprüfungen, Blutausstriche zum Nachweis von Eosinophilie und Zählungen der weißen Blutkörperchen; genauere Feststellung bezüglich Disposition und Resistenz) zu erwarten ist, läßt sich auf Grund des vorliegenden, in dieser Beziehung noch sehr mageren Materials nicht sagen und muß weiterer Beobachtung überlassen bleiben. Dasselbe gilt bezüglich weitgehenderer mikroskopischer Untersuchungen entsprechend auch für die pathologisch-anatomische Bearbeitung.

Des weiteren darf auch nicht vergessen werden, daß der Genauigkeit sowohl der klinischen, als auch der anatomisch-pathologischen Beobachtungen noch in anderer Beziehung in Fällen unserer Art eine wichtige Rolle zukommen kann. Sie werden bei bakteriologischen „Leichen“-Befunden oft für den Beweis heranzuziehen sein, daß es sich wirklich um Invasion von Erregern intra vitam gehandelt hat. In erster Linie würde dieser Beweis allerdings durch systematische bakteriologische Untersuchungen intra vitam zu erbringen sein. Andererseits würde er aber aus den klinischen und pathologischen Befunden allein als erbracht gelten müssen in jenen Fällen, wo die Erreger als Ursache klinisch sichergestellter, oder pathologisch-anatomisch nachweisbarer besonderer lokaler Erkrankungsprozesse post mortem in den betreffenden Organen allein nachzuweisen sind (z. B. Endocarditis). Betrachten wir unter diesem Gesichtspunkte die in dieser Arbeit herangezogenen Fälle [Plange und Schmitz (4), Liedtke und Völckel (3), Verfasser], so ist bei ihnen sämtlich der Nachweis von Diphtheriebazillen in einem oder mehreren inneren Organen post mortem erbracht worden. In Fall II dieser Arbeit gilt dies unter gleichzeitigem pathologisch-anatomischen Befund von septisch-embolisch verdächtigen Stellen und bakteriologisch nachgewiesener Reinkultur von Diphtheriebazillen in der Milz. In allen anderen dieser Fälle würde aber der Beweis als sicher erst erbracht gelten dürfen, wenn Blutuntersuchungen intra vitam Diphtherieerreger bereits vorher im kreisenden Blut festgestellt hätten, oder wenn andererseits dieser Beweis durch klinische oder pathologisch-anatomische Beobachtungen mit späterer, postmortaler bakteriologischer Bestätigung hätte erhärtet werden können.

Schließlich noch einige Worte zum bakteriologischen Teile dieser Arbeit und der daran anknüpfenden Frage: „Genügt bakteriologisch der kulturelle und tinktorielle Nachweis von Diphtheriebazillen für über den Rahmen der Diagnose hinausgehende Schlüsse?“ Tritt man an das Problem der Invasionsfähigkeit der Diphtheriebazillen unter dem Ge-

sichtswinkel der Immunitätsforschung heran, so sieht man sich der Frage gegenübergestellt, warum es in diesen oder jenen Fällen den Diphtherieerregern gelingt, sich im Körper auzusiedeln, statt seinen Säften beim Einbruchsversuch zu erliegen. Gerade bei der Diphtherie ist die Antwort mehr als bei anderen Infektionskrankheiten in vielen Fällen dadurch erschwert, daß außer der Summe vielfach noch recht ungenügend bekannter Faktoren, wie sie die gegenseitige Wechselwirkung zweier wandlungsfähiger Lebewesen bedingt, meist noch als weitere Komponente die spezifische Serumwirkung in Rechnung zu setzen ist. Andererseits sind wir aber gerade bei ihr in der Lage, einen sehr wichtigen Faktor, den der Virulenz, messen zu können, da wir die Fähigkeit der Toxinbildung der Diphtheriebazillen in bezug auf den Menschen durch den Nachweis ihrer Pathogenität im Tierversuch, am Meerschweinchen, zu prüfen vermögen.

Hingewiesen sei in dieser Beziehung unter den neueren Arbeiten auf die systematischen Untersuchungen von R. Klinger und E. Schoch bezüglich Tiervirulenz der einerseits von erkrankten Kindern, andererseits von gesunden Bazillenträgern isolierten Stämmen [s. Lichtenstein (5)]. „Die Versuche haben bei den erkrankten Kindern überwiegend virulente Bazillen, bei den nicht erkrankten hauptsächlich avirulente Keime ergeben.“ Weitere 48 Untersuchungen beider Autoren ergaben, „daß bei klinischer Diphtherie meist virulente Keime gefunden wurden“. Aus dem gesamten Untersuchungsmaterial folgt nach Lichtenstein (5) „Alles in Allem, daß die im Tierversuch avirulenten Keime auch für den Menschen keine ausgesprochene Pathogenität besitzen und daß andererseits die in demselben Bazillenträger lange Zeit lebenden Bazillen ihre Virulenz für den Menschen verlieren zu können scheinen, auch wenn sie tierpathogen sind“ [1]). Andererseits betont Jochmann (1), „daß es unter den echten Diphtheriefällen solche gibt, die trotz ihrer pathogenen Eigenschaften dem Menschen gegenüber im Tierversuch versagen und nur durch andere bakteriologische Kriterien identifiziert werden können“. So fordert nach Lichtenstein (5) M. van Riemsdyk auf Grund ihrer Untersuchungen, daß man unterscheiden müsse zwischen den echten virulenten Diphtheriebazillen, den echten avirulenten Diphtheriebazillen und den Pseudodiphtheriebazillen durch Anstellung des Tierversuches, durch Prüfung des Verhaltens gegenüber neutraler Pepton-NaCl-Glykose-Lackmuslösung und durch die Agglutination mit einem polyvalenten Diphtherie-Immunserum. Verf. weist ausdrücklich darauf hin, „daß der Tierversuch für die Beurteilung der Toxizität des betreffenden Falles nur dann zu erwarten ist, wenn der pathologisch-anatomische Befund am Gifttier absolut eindeutig ist“. Ein anderes gutes Unterscheidungsmerkmal bringt, wie auch Jochmann (1) hervorhebt, die Prüfung der fraglichen Bazillen auf den von Rothe angegebenen Zucker-Serum-Lackmusnährböden. Ein weiteres spezifisches Merkmal zwischen Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen — „besonders in jenen Fällen, in denen die durchaus nicht ungewöhnlichen kurzen Formen der Diphtheriebazillen gefunden werden, als auch bei echten Diphtheriebazillen, die keine Neigung zur Polfärbung zeigen — geben H. Langer und H. Krüger (6, 7) an. Bei der von ihnen angegebenen Modifikation der Gramfärbung zeigen sich die Pseudodiphtheriebazillen wesentlich gramfester als die Diphtheriebazillen; als einheitliche differential-diagnostische Entfärbungszeit fordert H. Langer auf Grund seiner systematischen Untersuchungen 15 Minuten. (Anilingentianaviolett 2 Min., Lugolsche Lösung 5 Min., Alcohol absol. 15 Min., verdünntes Fuchsin 1 Sek.)

Bei den in dieser Arbeit herangezogenen Fällen haben sich Plange und Schmitz (4) auf den kulturellen und tinktoriellen Nachweis der Diphtheriebazillen beschränkt. Liedtke und Völckel (3) haben bei ihren sämtlichen Fällen von allen Organen die Pathogenität einer jeden Reinkultur gegenüber dem Meerschweinchen geprüft: „Alle Stämme waren vollvirulent.“ Bei den von mir angeführten 2 Fällen habe ich

1) Jochmann erklärt diesen, auch hier vorliegenden Vorgang — „daß nämlich dieselben Krankheitserreger, die zuerst ein schweres, mit Intoxikationserscheinungen einhergehendes Krankheitsbild verursacht haben, mit dem Ende der Krankheit auf die Stufe von Parasiten herabsinken, deren Anwesenheit dem Träger nicht schadet — damit, daß die Schutzkräfte des Körpers die Oberhand gewonnen haben.

mich — zum Teil gezwungen durch die äußeren Verhältnisse im Feldlazarett — im Fall I mit dem kulturellen und tinktoriellen Nachweis begnügt. Im Fall II dagegen habe ich mir eine über den Tierversuch hinausgehende Differenzierung mit allen mir zur Verfügung stehenden Mitteln angelegen sein lassen. Ich ließ mich dabei von der Erwägung leiten, daß nur so die bakteriologische Untersuchung als restlos ausgeführt anzusehen sei, und erachtete dies als eine conditio sine qua non für den Fall, daß man sie zu weitergehenden Schlüssen heranziehen will.

Ob und inwieweit es experimentellen Untersuchungen oder vergleichender bakteriologischer Forschung (vgl. Beobachtungen bei anderen Erregern aus der Gruppe der Oberflächeninfektionen z. B. Gonorrhöe) vorbehalten sein kann, zur Klärung der Frage über die Invasionsfähigkeit der Diphtheriebazillen beizutragen, läßt sich zurzeit auch noch nicht annähernd übersehen.

Zusammenfassung.

1) Auch die 2 in dieser Arbeit angeführten Fälle scheinen für die bereits auf Grund des bisherigen, allerdings spärlichen, Materials als wahrscheinlich angenommene Schlußfolgerung zu sprechen, daß es sich bei Invasion von Diphtheriebazillen in den Körper klinisch und pathologisch-anatomisch überwiegend um schwere und schwerste, stürmisch verlaufende Formen dieser Infektionskrankheit handelt.

2) Es muß als über das Ziel hinausgeschossen erscheinen, als auslösendes Moment für die Invasion der Diphtheriebazillen in erster Linie für die Mehrzahl der Fälle die Tracheotomie heranziehen zu wollen, wie es Plange und Schmitz (4) tun.

3) Es handelt sich vielmehr wahrscheinlich in erster Linie um ein allgemeinbiologisches Problem, das in seinem Wesen sich noch der Erkenntnis entzieht. Vielleicht wird es weiteren experimentellen oder bakteriologisch-vergleichenden Untersuchungen vorbehalten bleiben, dasselbe zu erhellen.

4) Bis dahin erscheint eine höhere Bewertung des klinischen Verlaufes und der pathologisch-anatomischen Befunde mit systematischer, eingehender Anwendung aller in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden, sowie eine eingehende bakteriologische Ausarbeitung sowohl der intravitalen, wie auch der postmortalen Befunde um so wichtiger für die kritische Beurteilung solcher Fälle.

Abgeschlossen am 10. Juni 1917.

Literatur.

1) Jochmann, Lehrb. d. Infektionskrankh. 1914.
2) Rößle, Die pathologische Anatomie der Infektionskrankheiten. (Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1917. Heft 1.)
3) Liedtke u. Völckel, Ueber Befunde von Diphtheriebazillen in den Organen bei tödlich verlaufener Diphtherie. (Deutsch. med. Wochenschr. 1914. No. 12.)
4) Plange u. Schmitz, Das Vorkommen und die Verbreitung von Diphtheriebazillen im menschlichen Körper. (München. med. Wochenschr. 1915. No. 12.)
5) Lichtenstein, Neueste Ergebnisse der Diphtherieforschung. (Med. Klin. 1916. No. 1.)

6) Langer, H., u. Krüger, H., Die Gramfestigkeit der Diphtheriebazillen und der Pseudodiphtheriebazillen als differentialdiagnostisches Merkmal. (Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 24.)
7) —, Die Beschleunigung der bakteriologischen Diphtheriediagnose. (Feldärztl. Beil. d. München. med. Wochenschr. 1915. No. 38.)
8) Berlin, H., Zur Frage der bakteriologischen Diphtheriediagnose. (Deutsch. med. Wochenschr. 1915. No. 29.)

(Frühere Arbeiten siehe bei 3 und 4, die dort genannten Originalien standen mir nicht zur Verfügung.) (G. C.)

Bacillus coli anindolinus mobilis, Erreger eines Hirnabszesses, nebst Paralleluntersuchungen am Bacillus levans und Bacterium coli mobile.

[Aus dem Laboratorium einer k. und k. Salubritätskommission (Vorstand: Oberstabsarzt Prof. Dr. Alois Lode).]

Von Dr. **O. Löwy**, Wien.

Von der Ohrenabteilung (Oberarzt Dr. Schlander) eines Reservespitales wurde uns im September 1917 als Untersuchungsmaterial ein durch Punktion eines Schläfenlappenabszesses gewonnener Eiter (ca. 10 ccm) eingesandt. Der Eiter war von grünlicher Farbe, flüssig, fadenziehend, stark stinkend. Im Ausstrichpräparat konnten nur gramnegative, kleine Stäbchen von ungleicher Größe, aber gleicher Dicke, nachgewiesen werden. Die bakteriologische Untersuchung des Eiters No. 21 386 ergab ein gramnegatives Stäbchen in Reinkultur. Nach dem Aussehen des Bakteriums und wegen des unangenehmen, fauligen Geruches dachten wir zuerst an einen Vertreter der Proteus-Gruppe. Die nähere Untersuchung des Bakteriums aber ergab Eigenschaften der Coli-Gruppe. In vielen Punkten wich das Bakterium vom typischen B. coli commune ab. Kulturell steht es dem Bac. levans (Lehmann und Wolffin), dem Bact. monadiforme (Coli mobilis Messea) und dem Bac. coli anindolinus (Matzuschita) sehr nahe (s. Matzuschita, Bakteriologische Diagnostik, Jena (Fischer). S. 36. No. 728, 729, 730).

Da uns vom Herrn Prof. Přibram aus dem Králschen Museum in Wien je 1 Stamm des Bac. levans und des Bac. coli mobilis in freundlichster Weise überlassen wurde, war es uns möglich, die Bestimmung des von uns gezüchteten Stammes, unter Berücksichtigung der 2 vorher erwähnten, durchzuführen.

Die Untersuchung des Ausgangsmaterials geschah auf Agarplatten, in Bouillon und anaëroben Kulturen. In allen Nährböden fand sich das bereits erwähnte Bakterium in Reinkultur vor.

Mikroskopisch sind es kurze Stäbchen von ganz verschiedener Größe, oft ovoid, ja manchmal kokkenförmig, mit abgerundeten Enden. Dies sowohl auf Agar, als in Bouillon. Die lebhafte Beweglichkeit verdankt das Bakterium 5—7 peritrich sitzenden Geißeln, die etwa 2–3mal so lang als der Bakterienleib sind. Von verschiedenen Nährböden gefärbt, erwies es sich stets leicht färbbar, nie aber nach Gram. Das Wachs-

tum bei Zimmertemperatur ist auf Agar langsam, gut bei 37°. Analog verhalten sich Bac. levans und Bac. coli mobilis. Auch anaërob wächst das Bakterium, aber schwächer und langsamer, als aërob. Auf der Gelatineplatte wächst es als helle, durchscheinende, scharfrandige Kolonie, deren Oberfläche glatt ist. Nur die Mitte derselben ist etwas erhaben und trägt einen Knopf.

Die Tiefenkolonien sind rund und scharfrandig. Zum Unterschied von unserem Stamm, zeigt Bac. coli mobilis vielfach gezackte Kolonien, deren Oberfläche uneben ist. Es sind vielfache Fältelungen sichtbar. Die Kolonien sind opak, aber nicht so dick und gelb, wie das typische Coli. Die Tiefenkolonien sind scharfrandig, rund. Der Bac. levans wächst in Form zweier Kolonien, grob gezackte, durchwegs opake und solche, die in der Mitte opak sind, aber einen flachen, ziemlich breiten, hellen Hof besitzen. Die Tiefenkolonien sind wenig gezackt. Der Gelatinestich ist bei allen 3 Stämmen fadenförmig, grauweiß und fein granuliert. Bei keinem der Stämme wurde, trotz wochenlanger Beobachtung, Gelatineverflüssigung beobachtet.

Auf der Agarplatte wächst der Bacillus als ganz scharfrandige Flächenkolonie, die nur in der Mitte etwas erhaben ist und ein Knöpfchen trägt. Der Bac. levans wächst, bis auf das Knöpfchen, im Allgemeinen gleich. Coli mobilis hat vielfach gezackte Kolonien mit unscharfen Rändern. Die Kolonien sind grob granuliert, durchwegs opak. Makroskopisch ist Coli mobilis gelbbraun, während die Kolonien der anderen 2 Stämme viel heller sind. Alte Agarkolonien sehen den jungen in allem gleich. Die Tiefenkolonien sind wetzsteinförmig mit 1 oder 2 seitlichen Knöpfchen. Auf Peptonwasser wachsen die Bakterien als gleichmäßige Trübung ohne Häutchen. Bouillonkulturen zeigen bei allen 3 Stämmen Trübung und Häutchen; nach einiger Zeit Bodensatz, der sich leicht homogen aufwirbeln läßt. Bac. coli mobilis und unser Bacillus wächst stark übelriechend, Bac. levans nicht. Auf Kartoffel wächst der Bacillus als ein feiner, grauer, feuchter Belag, wenig fadenziehend. Milch wurde in der ersten Zeit, selbst nach 4-wöchiger Bebrütung bei 37°, nicht zur Gerinnung gebracht. Jetzt koaguliert das Stäbchen Milch, aber erst nach 8—10 Tagen. Bac. levans bringt Milch nach 48 Stunden, Bac. coli mobilis nach 3–4 Tagen zur Gerinnung. (Abweichend von Matzuschita, wo weder Bac. levans, noch Coli mobilis als Milch koagulierend bezeichnet wird.) Auf der Endo-, bzw. Bitter-Platte bewirkt der Stamm und Bac. coli mobilis den Umschlag ins Rote, bzw. Blaue; Bac. levans läßt die Platte unverändert. Lackmusmolke wird nach 24 Stunden von allen 3 Stämmen gerötet, bleibt nach dieser Zeit aber ungetrübt.

Auf Rinderbouillon (in Kölbchen gezüchtet), bilden alle 3 Stämme zuerst Säure, nachher viel Alkali. Die Titration gegen Phenolphthalein ergab pro Kubikzentimeter folgende Menge $^{1}/_{10}$ n Säure, bzw. Alkali:

	Nach 24 Stunden	3mal 24 Stunden	6mal 24 Stunden
Coli mobilis	0,054 Säure	0,068 Alkali	0,13 Alkali
Levans	0,044 „	0,052 „	0,16 „
Untersuchungsstamm	0,04 „	0,018 „	0,13 „

Keines der Bakterien bildete auch nur in Spuren Indol.

Das gezüchtete Bakterium entwickelte auf Bouillon bereits nach 8 Stunden stark Schwefelwasserstoff, Bac. coli mobilis erst nach 24 Stunden, Bac. levans überhaupt nie.

Von kohlehydrathaltigen Nährböden wurden von den Hexosen Glu-

kose und Galaktose, von den Hexobiosen Laktose, Saccharose und Maltose, von den höheren Polyosen Dextrin und Stärke, stets als 2-proz. Bouillon untersucht. Gleichmäßig stark wurden von allen 3 Stämmen Glukose, Galaktose, Laktose und Dextrin gespalten, schwach Maltose und Stärke. Bac. coli mobilis spaltete Saccharose stark, die anderen 2 Stämme schwach. Mannit wurde von allen 3 Stämmen gleichmäßig gespalten.

Pathogen ist unser Bakterium auch für Mäuse, nicht aber für Meerschweinchen. Eine Oese einer 24-stündigen Agarkultur, einer Maus subkutan injiziert, tötete dieselbe binnen 24 Stunden. Ein großer Milztumor war der alleinige Sektionsbefund.

Es wurde auch ein agglutinierendes Serum mit unseren Stämmen hergestellt, um in Kreuzagglutinationen eine eventuelle Eiweißverwandtschaft der Stämme festzustellen:

	$^1/_{20}$	$^1/_{40}$	$^1/_{80}$	$^1/_{160}$	$^1/_{320}$	$^1/_{640}$	Kontr.
Coli mobilis	komplett	0	.	.	.	.	0
Bac. levans	Spuren	0	.	.	.	.	0
21 368	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	0
Coli I	0	.	.	.	.	.	0
Coli II	0	.	.	.	.	.	0

Weder Bac. coli mobilis, Bac. levans, noch 2 aus Stühlen gewonnene Stämme Coli I und II wurden durch das Serum agglutiniert, was nach Untersuchungen bei den verschiedenen Stämmen der Coli-Gruppe nur zu erwarten war.

Hier sei noch erwähnt, daß das Serum des Patienten, aus dessen Hirnabszeß der Stamm gezüchtet wurde, 14 Tage nach der Operation den eigenen Stamm bis 1:40 komplett, 1:80 angedeutet, etwa $2^1/_2$ Monate später nur noch 1:20 angedeutet agglutinierte[1]).

Zuletzt noch etwas zur Nomenklatur des Stammes B. coli mobilis anindolinus. Wir sind uns wohl bewußt, daß es sich hier nicht um eine Art, sondern um einen Stamm aus der großen Gruppe Coli handelt. Wegen der näheren Verwandtschaft zum Coli mobilis (Bac. monadiformis) einerseits und zum Coli anindolinus andererseits schien uns eine Kombination der Namen dieser beiden zweckmäßig, um nicht unnütze, verwirrende, neue Namen in die bereits zu sehr belastete Bakteriennomenklatur einzuführen. (G. C.)

Zur bakteriologischen Differentialdiagnose zwischen Paratyphus A und B.

Von Dr. **Georg Wolff,**

landsturmpflicht. Arzt und Leiter einer bakteriolog. Untersuchungsstelle im Felde.

Seitdem die Schutzimpfung gegen Typhus bei unseren Soldaten mit aller Strenge durchgeführt und in bestimmten Abständen regelmäßig wiederholt wird, beschäftigen den Kliniker wie den Bakteriologen im

1) Den Stamm übergaben wir der Králschen Sammlung.

Felde von den typhösen Erkrankungen bei weitem am meisten die durch die beiden Typen des Paratyphusbazillus hervorgerufenen Infektionen. Während im Frieden nur durch den Typus B (Schottmüller) hervorgerufene Erkrankungen, sei es unter dem Bilde des leichten Typhus, sei es unter dem der akuten Gastroenteritis, in größerem Umfange beobachtet sind, haben wir im Kriege auch durch den Typus A (Brion-Kayser) verursachte Erkrankungen häufiger gesehen. Wenn auch die bakteriologische Unterscheidung der beiden Typen infolge ihres charakteristischen Verhaltens gegenüber Lackmusmolke keine besonderen Schwierigkeiten bietet, so sei doch hier noch einiger Eigenheiten der beiden Typen gegenüber anderen Zuckernährböden gedacht, deren Ausnutzung sich uns im Massenbetrieb bei einem Material, wie wir es nur im Kriege zur Verfügung haben, in ausgezeichneter Weise bewährt hat.

Es ist bekannt, daß Paratyphusbazillen Traubenzucker unter Gasbildung vergären, daß der Typus B Lackmusmolke anfangs rötet, dann aber (meist schon vom 2. Tage an) infolge stärkerer Alkalibildung intensiv bläut, während der Typus A das nicht tut. Dieses Verhalten der Paratyphusbazillen wird neben der Agglutinationsprobe in der Hauptsache zu ihrer kulturellen Unterscheidung benutzt. Nicht so allgemein bekannt ist das Verhalten der Paratyphusbazillen gegenüber Nährböden, die Mannit enthalten; wenn es in einigen Lehrbüchern auch gelegentlich erwähnt wird, so ist doch in der Mehrzahl der Untersuchungsstellen nur üblich, Mannitnährböden zur Differenzierung der Ruhrbazillen, nicht auch der Paratyphusbazillen, zu benutzen. Darum wollen wir mit einigen Worten darauf eingehen, da wir bei einer großen Reihe von Durchuntersuchungen feststellen konnten, daß wir im Mannit ein sicheres Mittel zur Unterscheidung der beiden Typen des Paratyphusbazillus haben und dadurch von der nicht immer leicht zu beschaffenden Lackmusmolke unabhängig werden.

In Lackmus-Nutrose-Mannitlösung nach Barsiekow [100 g Aqua dest., 1 g Nutrose, 0,5 g Kochsalz gekocht und filtriert, bis die Lösung klar durchfließt; dazu 1 g Mannit in 10 ccm Lackmuslösung nach Kubel-Tiemann (von Kahlbaum-Berlin); beide Lösungen werden gemischt, in Röhrchen abgefüllt und im Dampftopf sterilisiert] tritt nach 24-stündiger Bebrütung durch Paratyphus B-Bazillen Rötung, Gerinnung und Gasbildung ein, während der Typus A zwar auch Säurebildung, die sich je nach ihrer Stärke in Rötung bis Gerinnung bemerkbar macht, aber nie Gasbildung hervorruft. Dieses Verhalten der beiden Typen ist außerordentlich konstant. In einem Monat wurden in der Untersuchungsstelle 89 Stämme von Paratyphus A und 77 Stämme von Paratyphus B isoliert. Von diesen zeigten 2 B-Stämme ein abweichendes Verhalten insofern, als sie in der ersten Reinkultur zunächst kein Gas bildeten. Im übrigen waren sie durch ihr Verhalten gegenüber Lackmusmolke und durch Ausagglutination als einwandfreie B-Stämme identifiziert. Diese beiden Stämme, die bisher die einzigen geblieben sind, gewannen bei mehrmaligem Umzüchten schnell die Fähigkeit, aus Mannit neben Säure auch Gas abzuspalten. Die A-Stämme hingegen bildeten nie Gas. Um die Gasbildung eindeutig sichtbar zu machen, bedienen wir uns einfacher Vergärungsröhrchen, die schnell in jeder beliebigen Menge hergerichtet werden können, indem in das Reagenzglas mit der Nährlösung ein kleines Blutentnahmegefäß („Widal-Röhrchen") mit der Oeffnung nach unten luftfrei hineingebracht wird. Etwaige Luftblasen im engen Röhrchen werden durch Sterilisieren im Dampftopf leicht noch nach-

träglich entfernt. Die so beschickten Reagenzgläser lassen sich leicht in beliebiger Zahl herstellen und machen komplizierte und teure Gärungskölbchen entbehrlich.

Der Gebrauch der Lackmus-Nutrose-Mannitlösung hat sodann vor der Lackmusmolke allein den großen Vorteil, daß die Differenzierung zwischen Typus A und B bereits 24 Stunden nach Anlegung der Kulturen möglich ist. Die Gasbildung durch Typus B tritt schon nach 24 Stunden ein, während der Umschlag in der Lackmusmolke frühestens nach 48 Stunden erkennbar ist. Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch, daß sich der Proteus-Bazillus leicht durch die Verwendung von Mannitlösung kulturell von Paratyphusbazillen unterscheiden läßt. Wir haben zahlreiche Proteus-Stämme mit den zur Fleckfieberdiagnose gebrauchten X-Stämmen von Weil und Felix im Differenzierverfahren verglichen und dabei ein sehr konstantes Verhalten der reinen Proteus-Stämme gegenüber Zuckernährböden festgestellt. Der Proteus-Bazillus vergärt stets Traubenzucker, läßt Barsiekows Milchzucker- und Mannitlösungen hingegen unverändert. Gegenüber Lackmusmolke verhielten sich unsere Proteus-Stämme, die teils Stuhl und Urin, teils Leichenorganen entstammen, genau wie der Paratyphus B-Bazillus, d. h. sie röten die Molke am 1. Tage und lassen nach 48 Stunden die Alkalibildung durch den Farbumschlag erkennen. Völlig verschieden hingegen ist das Verhalten des Proteus- und Paratyphus B-Bazillus gegenüber Mannit. Proteus läßt Barsiekowsche Mannitlösung ganz unverändert, während Paratyphus B Rötung, Gerinnung und Gasbildung darin hervorruft.

Fassen wir das Verhalten der Mikroorganismen, die für die Differentialdiagnose in Frage kommen, zusammen, so läßt sich folgendes Schema aufstellen:

Verhalten gegenüber Lackmus-Nutrose-Lösung mit Mannit.

Typhusbazillus	**Rötung,**	**nie**	**Gasbildung**		
Paratyphusbazillus A	„	„	„		
„ **B**	„	**stets**	„	**, meist Gerinnung**	
Bac. enteritidis (Gärtner)	„	„	„	„	„
Bact. coli	„	„	„	„	„
Bac. pseudodysenteriae	„	**nie**	„		
Bac. dysenteriae (Shiga-Kruse)	**unverändert**				
Proteus-Bazillus	„				
Bac. faecalis alcaligenes	„				

Außer dem Paratyphus B-Bazillus und dem ihm kulturell vollkommen gleichenden Bac. enteritidis (Gärtner) bildet also nur noch der Coli-Bazillus Gas in Mannitlösung. Da es im allgemeinen nur üblich ist, zur Unterscheidung der giftstarken Dysenteriebazillen (Shiga-Kruse) von den giftarmen Ruhrbazillen das Verhalten gegenüber Mannit zu prüfen, möchten wir empfehlen, das Mannitvergärungsröhrchen allgemein auch zur Differenzierung der Paratyphusstämme zu verwenden. Dieses Unterscheidungsmerkmal ist sicherer und eindeutiger als der Ausfall der Agglutination. Durch Mitagglutination kann eher einmal eine Fehldiagnose zustande kommen, als durch atypisches Verhalten der Differenziernährböden. Die chemisch-physiologischen Eigenschaften der in Frage kommenden, streng charakterisierten Bakterienarten gegenüber Zuckernährböden sind so konstant, daß bei Verwendung reiner Stämme kaum jemals eine qualitative Abweichung erfolgt. Ein Typhus- oder Paratyphus A-Stamm kann einmal quantitative Unterschiede zeigen, mehr

oder weniger Säure in einer Mannitlösung bilden, kaum aber je die Eigenschaft gewinnen, den Mannit im Sinne einer Gasbildung zu zerlegen. Letztere Fähigkeit hingegen hat der Paratyphus B-Bazillus. Säurebildung und Gasbildung sind zwei vollkommen getrennte, unabhängig voneinander einhergehende Eigenschaften. Aehnlich und ebenso konstant ist das Verhalten der Typhusgruppe gegenüber Traubenzuckerlösung. Der Typhusbazillus bildet darin Säure, aber nie Gas; beide Typen des Paratyphusbazillus bilden darin Säure und Gas. Eine Ausnahme davon gibt es nicht.

Zusammenfassung.

Das Verhalten der Paratyphusbazillen A und B gegenüber Mannit bildet ein sicheres Mittel zu ihrer Unterscheidung. Typhus- und Paratyphus A-Bazillen bilden in Lackmus-Nutrose-Mannitlösung kein Gas, nur Säure, Paratyphus B-Bazillen neben Säure stets Gas. In mehr als je 100 Stämmen der 3 Typen wurde dies Verhalten als konstant gefunden.

Die Gasbildung tritt schon nach 24 Stunden ein; die Unterscheidung zwischen Paratyphus A und B ist daher bei Verwendung eines Mannit-Vergärungsröhrchens um 1 Tag früher möglich, als bei Benutzung von Lackmusmolke allein.

Die Benutzung der Lackmus-Nutroselösung mit Mannit kann jetzt um so mehr empfohlen werden, als die Beschaffung der Lackmusmolke m Kriege gelegentlich große Schwierigkeiten macht. (G. C.)

Zur Kenntnis farbstoffbildender Bakterien bei infektiösen Darmprozessen.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium des k. u. k. Reservespitals in Steyr (Kommandant Oberstabsarzt Doz. Dr. Alexander Skutetzki, Laboratoriumsvorstand Oberarzt i. d. R. Dr. Erik J. Kraus).]

Von Oberarzt Dr. **E. J. Kraus** und Sanitätsleutnant **E. Klaften.**

Die Größe des Untersuchungsmaterials in der Bakteriologie der infektiösen Darmprozesse im Kriege hat eine Reihe bisher nicht beobachteter Befunde gezeitigt und unsere Kenntnis der bei Infektionen mit Typhus-, Paratyphus- und Dysenteriebakterien im Stuhl, Harn und Blut häufig vorkommenden Begleitbakterien wesentlich bereichert.

Ein gewisses, wenngleich nur rein theoretisches Interesse verdient das Vorkommen der sogenannten „typhusähnlichen“ farbstoffbildenden (und zwar gelbwachsenden) Bakterien im Stuhl, Harn und Blut bei Typhus-, Paratyphus- und Ruhrkranken, wie es bis jetzt von v. Hövell, von Köhlisch und in der vorliegenden Publikation von uns beschrieben wurde.

v. Hövell fand gelbwachsende, „typhusähnliche" Stämme in Stühlen und Urinen gleich häufig unter 13 Fällen bei Ruhr-, Typhus- und Paratyphuskranken sowie Typhusbazillenträgern und bei gesunden Personen in der Umgebung Typhuskranker. — Diese Mikroorganismen, gramnegative, lebhaft bewegliche Stäbchen, zeigen zarte, glashelle, blaue Kolonien auf Drigalski, Nichtvergären von Traubenzucker, Fehlen von Indolbildung, keine Verflüssigung der Gelatine, Blaufärbung der Lackmusmolke nach anfänglicher Rötung und Koagulation der Milch nach 8—10 Tagen. — Die Agglutination mit Typhus-, Paratyphus- und Gärtner-Serum fiel negativ aus. Die Agglutination 10 dieser Stämme mit den durch Immunisierung von Kaninchen gewonnenen Seris war in 50 Versuchsreihen nur 3mal positiv, so daß, nach Ansicht des Autors, die beschriebene Bakteriengruppe nicht der gleichen Art angehört.

Bald darauf beschrieb Köhlisch einige ähnliche gelbwachsende Stämme; und zwar fand er im Blute eines Patienten, der an einem zweiten Rezidiv nach einer typhusverdächtigen Erkrankung litt, 3 Stämme gramnegativer, beweglicher Bakterien, die einen gelben Farbstoff bildeten, von denen einer vom Patientenserum im Widal hoch agglutiniert wurde, die ferner in Lackmusmolke wie Paratyphus B reagierten, jedoch aus Traubenzucker kein Gas bildeten, sich gegen Mannit schwankend verhielten und durch Paratyphusserum ziemlich hoch agglutiniert wurden. Das mit einem von ihnen hergestellte Serum agglutinierte außer dem eigenen die beiden anderen Stämme, ferner einen Typhus- und 3 Flexner-Stämme hoch, Paratyphus B-Stämme nur vereinzelt bis zu mittlerer Höhe, ebenso andere, aus Stuhl und Urin gezüchtete, gelbwachsende Stämme. Aehnliche Stämme fand der Autor auch in der Erde und im Dung. Er will nicht entscheiden, ob es sich bei diesen Bakterien im Blute seines Kranken um einen akzidentellen Befund handelt, oder ob sie die Erreger typhöser Erkrankungen sind.

Riegel fand bereits einige Jahre vor dem Kriege und auch noch später auf Stuhlplatten gelbwachsende Bakterien, die er für Bacterium ochraceum hält, so daß bei seinen Stämmen noch weniger von einer Typhusähnlichkeit gesprochen werden kann, als bei den Stämmen v. Hövell und Köhlischs. Derselbe ist auch geneigt, die Stämme 2 und 3 von Köhlischs für Bacterium ochraceum zu halten, unbekümmert darum, daß dieser Mikroorganismus grampositiv ist und Gelatine verflüssigt.

Es braucht nicht erst betont zu werden, daß nicht jedes gramnegative, bewegliche Stäbchen, das blau auf Drigalski wächst, den Ausdruck „typhusähnlich" verdient, selbst wenn es Traubenzucker nicht vergärt und Gelatine nicht verflüssigt, zumal bei ausgesprochener Farbstoffbildung.

Im folgenden wollen wir ein Bakterium näher beschreiben, das wir aus dem Blute einer typhusverdächtigen Kranken züchteten und das einen intensiv gelben Farbstoff bildete, sich jedoch vielfach von den im vorigen erwähnten Farbstoffbildnern unterschied.

Die 16-jährige Anna P. erkrankte am 14. Januar mit Fieber, Kopfschmerz, Bauchweh und Durchfall. Die im Typhusspital zu St. Anna gestellte Diagnose lautete auf Typhus abdominalis. Nach einer 4-wöchigen Fieberperiode und einigen Wochen Rekonvaleszenz wurde Pat. am 16. März geheilt entlassen.

19 Tage nach ihrer Erkrankung fanden wir nach 24-stündiger Anreicherung ihres durch Venäpunktion steril entnommenen Blutes in Galle und Aussaat auf Drigalski nach 18 Stunden zahlreiche, zarte, durchscheinende, blaue Kolonien, die wir, zumal der hängende Tropfen ein lebhaft bewegliches Stäbchen zeigte, im ersten Augenblick für Bacterium typhi hielten. — Der negative Ausfall einer orientierenden mikroskopischen Agglutination mit Typhus- und Paratyphusserum in höherer Konzentration machte uns jedoch stutzig. Am nächsten Tage waren die ursprünglich farblosen Kolonien bräunlich-gelb verfärbt, die mittels der Platinöse abgestreifte Bakterienmasse leuchtend eigelb.

Das grampositive Stäbchen vergor Traubenzucker nicht, bläute Lackmusmolke (nach 3-wöchiger Beobachtungszeit trüb, tiefblau, mit etwas feinem Satz), ließ Milch durch 4 Wochen bei neutraler Reaktion unverändert, bildete weder in Tryptophan nach 5 Tagen, noch in Pepton nach

4 Wochen Indol und verflüssigte nicht Gelatine. — Während Mannit, Saccharose, Galaktose, Lävulose, Xylose, Dextrin und Inulin weder Rötung noch Gasbildung zeigten, wurde Maltose wiederholt, entweder nach 24 oder 48 Stunden, von unserem Stamm zart gerötet. — Auf Agar zeigte unser Bakterium bis $1^1/_2$ mm betragende runde, glänzende, exquisit eigelbe, scharfrandige, mikroskopisch feinst granulierte Kolonien; im Agarstich eine üppige, schmutzig-gelbe, feingelappte Auflagerung. In der Gelatineplattenkultur zeigte unser Stamm runde, scharfrandige, granulierte, dunkelgelbe, später bräunliche Kolonien; im Gelatinestich nach ungefähr 8—10 Tagen mehrere bäumchenartige, radiär ausstrahlende Fortsätze und selbst nach 4 Wochen keine Verflüssigung. — Die Bouillon zeigte allmählich zunehmende Trübung ohne Kahmhautbildung. — Von Spezialnährböden wurden verwendet: Oldekop, Loefflers Grünlösung, Barsiekow I und II, sowie eine von einem von uns für bestimmte Zwecke hergestellte 3-proz. Lackmuskartoffelbrühe. Selbst nach längerer Zeit blieben Oldekop, Loeffler und Barsiekow unverändert, die Lackmuskartoffelbrühe zeigte Trübung ohne Farbenveränderung. — Auf Kartoffelscheiben war ein Wachstum selbst nach mehreren Tagen so gut wie nicht nachweisbar. — Hämolytische Wirkung besaß unser Stamm nicht.

Was die serologischen Proben anbelangt, so wurde unser Bakterium mit Typhus-, Paratyphus A- und B- und Gärtner-Serum, sowie einem von uns selbst gewonnenen Faecalis alcaligenes-Serum vom Kaninchen mit dem Titer 10000 und endlich mit dem Krankenserum (allerdings 12 Wochen nach erfolgter Genesung) zur Agglutination angesetzt. — Es war nach 24-stündigem Aufenthalt im Brutschrank die Agglutination mit Typhusserum 1:80 positiv, mit Paratyphus A-Serum 1:160 positiv, mit Paratyphus B-Serum 1:80 positiv und mit Gärtner-Serum 1:40 positiv. — Eine Agglutination mit Faecalis alcaligenes-Serum in der Verdünnung 1:40 fiel negativ aus. Ebenso blieb die Agglutination unseres Stammes mit dem Krankenserum bei der Verdünnung 1:40 negativ.

Gramfärbung	positiv
Beweglichkeit	lebhaft
Farbstoffbildung	positiv, eigelb
Drigalski	keine Rötung
Traubenzucker	kein Gas
Lackmusmolke	allmählich zunehmende Blaufärbung
Milch	unverändert bei neutraler Reaktion
Gelatine	keine Verflüssigung
Bouillon	allmählich zunehmende Trübung ohne Kahmhautbildung
Mannit	keine Rötung
Maltose	schwache Rötung
Saccharose	keine Rötung
Kartoffel	kein deutlich sichtbares Wachstum
Barsiekow I	unverändert
Barsiekow II	unverändert
Oldekop	unverändert
Loefflers Grün	unverändert
3-proz. Lackmuskartoffelbrühe	keine Rötung[1])
Hämolyse	keine
Tierpathogenität (für weiße Mäuse)	negativ

Anmerkung. Im Laufe der Generationen erfolgt, trotz häufiger Ueberimpfung, deutliche Verkümmerung im Wachstum und Abnahme der Farbstoffbildung.

1) Bacterium coli und die pathogenen Darmbakterien (der Typhus- und Dysenteriegruppe) röten 3-proz. Lackmuskartoffelbrühe, Faecalis alcaligenes trübt und bläut dieselbe rasch unter Kahmhautbildung.

Um die Pathogenität unseres Stammes zu prüfen, wurden einer Maus 0,4 ccm 24-stündiger Bouillonkultur intraperitoneal injiziert; das Tier blieb gesund.

Zwei Fragen bleiben in unserem Falle zu beantworten. — Erstens die Frage, in welche Gruppe wir den beschriebenen Mikroorganismus einzureihen haben, und zweitens, ob derselbe eine pathogene Bedeutung hat entweder als Erreger der typhusverdächtigen Erkrankung selbst, oder als Erreger einer Mischinfektion bei Typhus, zumal er sich im strömenden Blute gefunden hat.

Die Einreihung unseres Stammes in eine bestimmte Gruppe von Bakterien nach einem derzeit geläufigem System ist uns nicht gelungen (möglicherweise handelt es sich hier um eine dem Bacterium chrysogloea verwandte Art), und so mußten wir uns mit der bloßen Beschreibung des Bakteriums begnügen. — So viel steht fest, daß das Bakterium, welches bis auf die Beweglichkeit, das Verhalten in Traubenzucker, sein Verhalten auf Drigalski und in Gelatine, sowie die Farbstoffbildung beträchtliche Unterschiede von den in der Einleitung erwähnten Stämmen v. Hövells und Köhlischs aufweist, mit der Typhus-Coli-Gruppe durchaus nichts zu tun hat, und dies in erster Linie wegen seiner ausgesprochenen Farbstoffbildung. — Was die Beziehungen zwischen unserem Bakterium und dem vorgelegenen typhösen Krankheitsprozeß anbelangt, so sind wir geneigt, den Befund im Blut[1]) als einen rein akzidentellen aufzufassen und dem beschriebenen Mikroorganismus eine pathogene Bedeutung abzusprechen, wobei wir diese Behauptung folgendermaßen begründen möchten:

Bei der Erkrankung der genannten Patientin handelte es sich höchstwahrscheinlich um einen Typhus abdominalis oder um einen Paratyphus, da die Kranke zu gleicher Zeit wie ihre Schwester, die an einem durch Laparotomie (wegen Geschwürsperforation) sichergestellten Typhus litt, in einem Arbeiterhaus, das als ausgesprochenes „Typhushaus“ bekannt war, erkrankt ist. Auch war der klinische Verlauf der Erkrankung typisch für einen typhösen Prozeß.

Da auf diese Weise die Aetiologie des Krankheitsfalles klargelegt sein dürfte, halten wir es für unnötig, einen anderen Krankheitserreger, als ein Bakterium aus der Typhus-Paratyphus-Gruppe, für den Krankheitsprozeß verantwortlich zu machen. Von der Diagnose Typhus oder Paratyphus brauchen wir weder aus klinischen, noch epidemiologischen Gründen Abstand zu nehmen, wenngleich die 12 Wochen nach erfolgter Genesung vorgenommene Widalsche Reaktion bei der Serumverdünnung 1:50 negativ ausgefallen war.

Es blieb noch die Möglichkeit übrig, daß der gefundene Stamm der Erreger einer Mischinfektion war. Dagegen spricht der unkomplizierte, relativ leichte Verlauf der Erkrankung und vielleicht auch der Umstand, daß das Bakterium nicht tierpathogen war, wenngleich wir uns der Einseitigkeit eines solchen Rückschlusses vollkommen bewußt sind. Immerhin vertrug eine weiße Maus 1/2 ccm Bouillonkultur unseres Stammes intraperitoneal, während geringere Dosen von Bacterium typhi und paratyphi das Tier töten.

Ueber die Herkunft des Bakteriums und die Art seiner Einwanderung in die Blutbahn kann mit ziemlicher Sicherheit angenommen

1) Eine Verunreinigung der Gallekultur halten wir in diesem Falle für ausgeschlossen.

werden, daß dasselbe aus dem Darme, vielleicht auf Grund einer durch die typhöse Erkrankung bedingten erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße, in die Blutbahn eingewandert ist, zumal ähnliche gelbwachsende Stämme, wie die anfangs zitierten Arbeiten zeigen, im Darm durchaus nicht selten vorkommen. Es dürfte sich daher in unserem Falle, analog wie in den anfangs zitierten Fällen v. Hövells und Köhlischs, um ein harmloses Begleitbakterium handeln, das mit dem Krankheitsprozeß in keinen ätiologischen Zusammenhang gebracht werden darf.

Es ist möglich, daß derartige oder ähnliche Bakterien im Blute Darmkranker öfters vorkommen, nur daß ihr rasch vorübergehendes Auftreten in der Blutbahn dem Untersucher, der aus ärztlichen und menschlichen Gründen nicht systematisch Tag für Tag Blutproben bei einem und demselben Kranken entnehmen kann, in den allermeisten Fällen entgehen dürfte. (G. C.)

Die Blutpräzipitation als Tuberkulose-Diagnostikum und -Prognostikum.

[Aus Dr. Carl Spenglers Laboratorium, Alexanderhaus, Davos.]

Von **S. Fuchs-v. Wolfring**, Davos.

Mit 10 Figuren und 4 Kurven im Text.

Die Tuberkuloseimmunität ist nach Carl Spengler keine „humorale Serumimmunität“, sondern eine „humoral-zelluläre“ Blutimmunität. Die Erythrozyten sind „Produzenten“ und „Akkumulatoren“ von Tuberkuloseimmunstoffen, von denen sie, je nach Bedarf, an das Blutplasma, resp. Blutserum abgeben, um sofort wieder, nach dem Gesetz der überproduktiven Regeneration, die Abgabe durch Neuproduktion zu decken. Will man somit über den Tuberkuloseimmunitätsstatus eines Individuums sich ein Urteil verschaffen, so darf man nicht, wie bisher üblich, die Immunitätsreaktionen mit Blutserum anstellen, sondern man muß, wie dies seit 10 Jahren im Carl Spenglerschen Laboratorium geschieht, mit den aufgelösten Blutzellen oder mit dem Gesamtblut arbeiten. Wir können dies am besten durch folgendes exemplifizieren: Wenn wir uns über den Vermögensstand eines Menschen Klarheit verschaffen wollen, so urteilen wir nicht danach, wie hoch seine laufenden Ausgaben sind, sondern wie groß sein Kapital ist und wie viele Schulden darauf lasten. Die im Blutserum nachweisbaren Immunstoffe lassen sich mit den laufenden Ausgaben eines Menschen vergleichen, während die Blutzellen das eigentliche Kapital der Tuberkuloseimmunität enthalten. Solange dieses Kapital nach jeder Abgabe an das Serum durch Neuproduktion ergänzt wird, solange die Passiva, d. h. die Gifte, von den Aktiven resp. den Antikörpern überdeckt sind, so lange ist auch der Körper gegen eine tuberkulöse Erkrankung geschützt. Das alles ist mit Hilfe der Präzipitinreaktion leicht zu demonstrieren.

Die serologischen Methoden haben sich für die Diagnostik der Tuberkulose als unbrauchbar, die hämatologischen als sehr brauchbar erwiesen. Der Serumgehalt an Agglutininen und Präzipitinen zeigt keine Gesetzmäßigkeit und keinen Parallelismus mit der tatsächlichen Immunität des Individuums. Man hat schon hohe Agglutinin- und Präzipitinwerte im Serum schwer tuberkulöser Menschen und Tiere mit infauster Prognose gefunden, und umgekehrt weist das Serum gesunder, hochimmuner Menschen und Tiere oft ganz niedrigen Gehalt an diesen Immunstoffen auf. Dies wird erst verständlich, wenn man es vom Standpunkt der Blutzellenimmunität beurteilt.

Wie sehr uns eine brauchbare diagnostische Methode für Tuberkulose abgeht, mit deren Hilfe man die Erkrankung rechtzeitig feststellen könnte, also noch lange bevor dieselbe sich durch deutliche klinische Symptome dokumentiert (wodurch der Kampf mit der Tuberkulose ungemein erleichtert wäre), das sieht man schon daraus, daß ungezählte Forscher immer wieder alle möglichen serologischen Methoden versuchen, und immer wieder, wie ja nicht anders zu erwarten, mit dem gleichen negativen Erfolg. Kein Geringerer, als Robert Koch selbst, hat die Agglutinationsmethode [1]) für Serumuntersuchungen an Tuberkulösen ausgearbeitet in der Erwartung, daß, falls sich diese Methode brauchbar erweisen sollte, wir mit einem Schlage der Unsicherheit behoben würden in der Beurteilung, ob wir uns mit unserer Therapie auf dem richtigen Wege befinden. Diese Hoffnung hat sich nicht erfüllt, weil man fortfuhr, mit Serum zu arbeiten. Die Sachlage änderte sich jedoch mit einem Schlage, als wir (im Sinne der Carl Spenglerschen Blutzellenimmunität) die aufgelösten Blutzellen, oder das Gesamtblut auf ihren Präzipitingehalt zu untersuchen begannen. Die Präzipitinmethode, welche vermöge ihrer außerordentlichen Feinheit und Empfindlichkeit in der gerichtlichen Medizin etc. so wertvolle Dienste leistet, ist ein Tuberkulose-Blutdiagnostikum allerersten Ranges, vorausgesetzt, daß man sie eben am Gesamtblut und nicht am Serum allein anwendet. Es ist eine quantitative Methode, welche das Vorhandensein von Präzipitinen in den höchsten Blutverdünnungen durch feine Trübungen dem Auge erkenntlich macht.

Seit der Entdeckung der Blutzellenimmunität, also seit 1907, haben wir die Präzipitation an ungezählten Blutsorten ausgeführt und haben wiederholt auf den hohen diagnostischen und prognostischen Wert dieser verhältnismäßig einfachen Methode hingewiesen [2]), die bei einiger Uebung mit Leichtigkeit von jedermann ausgeführt werden kann. Die Beurteilung der feinsten Trübungen kann den Ungeübten zunächst vielleicht Schwierigkeiten machen, aber auch das erlernt man nach einer gewissen Zeit, und bis dahin gibt es genug Mittel, um über diese Schwierigkeit hinwegzukommen. Heute, nach 10-jähriger Erfahrung, während der unsere ursprünglichen Erwartungen nicht nur nicht getäuscht, sondern sogar übertroffen wurden, halten wir es für unsere Pflicht, die Aerztewelt abermals und mit Nachdruck darauf aufmerksam zu machen, welch wertvolles Tuberkulosediagnostikum wir in der Blutpräzipitation besitzen.

---

1) Koch hat dabei beobachten können, daß auch mit filtrierter Bazillenemulsion Trübungen entstehen, welche eine spezifische Reaktion darstellen. Somit hat er als erster die Präzipitation gesehen und ihre Bedeutung erkannt.

2) Siehe Literatur.

Die von uns ausgearbeitete und seit Jahren bewährte Technik dieser Untersuchungen ist die folgende: Zu einer Blutuntersuchung braucht man 21 sogenannte Agglutinationsröhrchen aus gutem, durchsichtigem Glas, ohne Kratzer, Flecke etc. Diese Röhrchen haben einen Durchmesser von etwa $^3/_4$ cm und einen Rauminhalt von 3 ccm. Die Röhrchen werden mit verschiedenfarbigen Fettstiften bezeichnet, rot, blau und gelb. Von jeder Farbe 6 fortlaufende Nummern, 1, 2, 3, 4, 5, 6, das 7. Röhrchen ist als Kontrollröhrchen bestimmt und bekommt ein K oder einen Ring. In die blau bezeichneten Röhrchen kommt je 1 ccm filtrierter Tuberkelbazillenemulsion als Testflüssigkeit [die Emulsion ist nach Kochs Angaben für die Agglutinationsprobe hergestellt und enthält abgetötete Bazillen[1]) in Karbolkochsalzlösung aufgeschwemmt, 1 : 10 000]. In die rotbezeichneten Röhrchen kommt je 1 ccm Perlsuchtbazillentest (in der gleichen Weise hergestellt wie das TB-Test), und in die gelb bezeichneten Röhrchen je 1 ccm $^1/_2$-proz. Karbolkochsalzlösung. Um die Arbeit möglichst mechanisch zu gestalten, werden die Röhrchen in ein Holzgestell mit entsprechenden Vertiefungen gebracht.

Hierauf wird in ein kleines, graduiertes Röhrchen 1,8 ccm einer $^1/_2$-proz. Karbolkochsalzlösung gebracht und 0,2 ccm von dem zu untersuchenden Blut, das man dem Finger des Patienten entnimmt, so daß man das Blut im Röhrchen 10-fach verdünnt hat. Das Blut wird in der Spritze (einer sogenannten Tuberkulinspritze aus Glas) mit $^1/_2$-proz. Karbolkochsalzlösung zuerst aufs 100-fache und dann aufs 1000-fache verdünnt[2]). Die Untersuchung beginnt in der Weise, daß man in die mit No. 1 bezeichneten Röhrchen (enthaltend 3 verschiedene Testflüssigkeiten) je 0,1 ccm resp. einen Teilstrich der Spritze mit der 1000-fachen Blutverdünnung hineingleiten läßt, worauf die Röhrchen in ein gewöhnliches Trinkglas (der Name des betreffenden Pat. wird mit Fettstift auf dem Glase angebracht) hineinkommen mit einer dünnen Watteschicht am Boden, um das Zerschlagen der Röhrchen zu verhüten. In diesen ersten 3 Röhrchen ist das Blut im Verhältnis 1 : 10 000 mit den Testflüssigkeiten vermischt. Der in der Spritze befindliche Rest wird bis auf einen Teilstrich herausgespritzt und die Spritze mit frischer Verdünnungsflüssigkeit angesogen, so daß dieselbe jetzt eine 10 000-fache Blutverdünnung enthält. Von dieser kommt je 1 Teilstrich in die 3 Röhrchen No. 2, in welchen das Blut mit den Testflüssigkeiten somit 1 : 100 000 vermischt wird, der Rest abermals bis auf einen Teilstrich ausgespritzt, Verdünnungsflüssigkeit aufgesogen und die nun 100 000-fache Blutverdünnung in derselben Weise in die Röhrchen No. 3 hineingetropft, in denen das Verhältnis des Blutes zu den Testflüssigkeiten wie 1 : 1 Million ist. Die Prozedur wird wiederholt, bis alle Röhrchen mit den entsprechenden Blutverdünnungen beschickt sind. In No. 4 haben wir somit das Blut wie 1 : 10 Millionen, in No. 5 1 : 100 Millionen, in No. 6 1 : 1 Milliarde. Noch höhere Blutverdünnungen anzusetzen, ist meist überflüssig. Natürlich muß die als Verdünnungsflüssigkeit dienende

1) Die Bazillen zur Herstellung der Emulsion sind in den Höchster Farbwerken erhältlich. Die Stammlösung enthält die Bazillen in Karbolkochsalz 1 : 1000, dieselbe wird 10-fach verdünnt und filtriert.

2) Man saugt einen Teilstrich des 10-fach verdünnten Blutes auf und 9 Teilstriche Verdünnungsflüssigkeit = 100 fache Blutverdünnung, spritzt darauf 9 Teilstriche davon weg, saugt abermals 9 Teilstriche Verdünnungsflüssigkeit auf = 1000-fache Blutverdünnung. Um die Blutzellen aufzuschließen, macht man die erste Verdünnung eventuell mit destilliertem Wasser.

Karbolkochsalzlösung in 6 verschiedenen Schälchen bereitstehen, damit man jede neue Verdünnung aus einem frischen Schälchen macht. Sonst könnte ja ein Rest der in der Nadel befindlichen konzentrierteren Blutlösung in so ein Schälchen geraten und das ganze Resultat fälschen. Diese Vorsicht ist bei den großen Blutverdünnungen, in welchen die Reaktion auftreten kann, eine unerläßliche.

Die drei mit einem K oder einem Ring gezeichneten Röhrchen bleiben ohne Blutzusatz und dienen als Kontrollröhrchen, um die bei Blutzusatz auftretenden Trübungen damit zu vergleichen. Mittlerweile wurde in einem emaillierten Topfe von etwa $^3/_4$ l Inhalt Wasser auf ca. 50° C erhitzt; von diesem Wasser wird in das Glas mit den darin stehenden Röhrchen vorsichtig bis zu $^1/_2$ oder $^3/_4$ Höhe der Röhrchen hineingegossen und das ganze Glas, um eine zu starke Abkühlung zu vermeiden, in den Topf mit heißem Wasser hineingestellt. Die Temperatur des Wassers im Glase soll nicht unter 40 und nicht über 50° C sein, am besten etwa 45°. Nach 10—15 Minuten ist die Präzipitation zustande gekommen, und man geht über zur Begutachtung der Trübungen. Hat man das Blut in die Röhrchen vorsichtig hineingleiten lassen und dadurch eine Vermischung verhindert, so entsteht meist da, wo eine Präzipitation stattgefunden hat, an der Oberfläche ein etwa $^1/_2$—$^3/_4$ cm breiter Ring, manchmal schmäler oder auch breiter; andernfalls sieht man eine diffuse Trübung. Auch die geringste Trübung wird als positive Reaktion notiert; um jedoch Sinnestäuschungen vorzubeugen, muß man sich streng kontrollieren, indem man das fragliche Röhrchen mehrmals unter die anderen bringt und die Nummer verdeckt. Wird das gleiche Röhrchen immer wieder gefunden, so ist ein Irrtum ausgeschlossen. Man protokolliert das Resultat beispielsweise, wie folgt:

Präzipitation des X.

	T. B. (blau)	P. B. (rot)	Auto (gelb)
1) 1 : 10 000	positiv	positiv	positiv
2) 1 : 100 000	positiv	positiv	positiv
3) 1 : 1 Million	positiv	positiv	negativ
4) 1 : 10 Millionen	negativ	positiv	negativ
5) 1 : 100 Millionen	negativ	negativ	negativ
6) 1 : 10 000 Millionen	negativ	negativ	negativ

Dieses Resultat wird, der Uebersicht halber, graphisch, wie folgt, dargestellt:

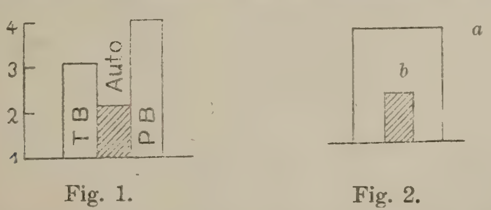


Fig. 1. Fig. 2.

Fig. 1 u. 2. *a* Durchschnitt der beiden spezifischen Präzipitationen. *b* Autopräzipitation.

In Fig. 1 ist jede der 3 Präzipitationen für sich dargestellt, in Fig. 2 ist aus den beiden spezifischen Präzipitationswerten das Mittel gezogen [1]),

1) Das Mittel wird gezogen, indem man die beiden höchsten Nummern der Skala, in welcher eine Präzipitation stattgefunden hat, addiert und mit 2 dividiert, in unserem Beispiel also $\frac{3+4}{2} = 3^1/_2$.

um die antituberkulöse Resistenz des Individuums im Augenblick seiner Untersuchung sinnfälliger darzustellen. Die gestrichelte Kolonne zeigt die Höhe der Autopräzipitation an. Die Autopräzipitation ist eine der interessantesten Erscheinungen; sie kommt zustande bei einfacher Verdünnung des Blutes mit Karbolkochsalzlösung, ist also eine Reaktion zwischen den im Blute selbst vorhandenen Antigenen mit den dazu gehörigen Antikörpern. Die Autopräzipitation wurde von uns ursprünglich einfach als Kontrolle gedacht, welche dartun sollte, ob die spezifische Präzipitation etwas wirklich Spezifisches darstelle. Im Laufe massenhafter Untersuchungen hat es sich herausgestellt, daß den gefundenen Autopräzipitationen dieselbe Wichtigkeit zukommt, wie den spezifischen, nur im umgekehrten Sinne: je höher die Autopräzipitation, um so giftiger das Blut. Deswegen nennen wir auch die Autopräzipitinkolonne bei der graphischen Darstellung der Präzipitation eines Blutes „die relative Giftlinie“ und werden wir uns im weiteren dieses Ausdruckes bedienen.

Es handelte sich zunächst darum, herauszufinden, ob diese Art der Präzipitinuntersuchungen irgendeine Gesetzmäßigkeit aufweist und diagnostisch verwertbar ist. Zu diesem Zwecke haben wir zahlreiche Versuche angestellt an Gesunden und Tuberkulösen, sowie Serienuntersuchungen, um eventuelle Schwankungen des Präzipitingehaltes bei einem Individuum zu studieren. Auf Grund von vielen Tausenden solcher Untersuchungen (s. Literatur) ließ sich folgendes feststellen:

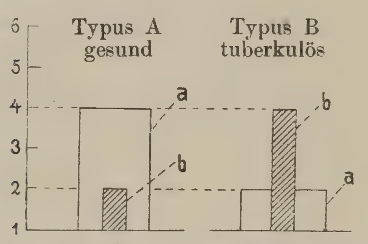


Fig. 3. *a* Spezifische Präzipitation, oder „Resistenzlinie“. *b* Autopräzipitation oder „Giftlinie“.

1) Im Blute eines jeden Menschen sind große Mengen von zweierlei T B. und P B. sowie von Autopräzipitinen vorhanden, die jedoch unter dem Einfluß verschiedener Einwirkungen erheblichen Schwankungen unterworfen sind.

2) Es kann als eine allgemeine Regel angenommen werden, daß die spezifische Präzipitation beim klinisch nicht Tuberkulösen über 1:1 Million und beim unbehandelten Tuberkulösen unter 1:1 Million steht. Die Autopräzipitation des gesunden, nicht übermüdeten Menschen geht nicht über 1:1 Million. Die Autopräzipitation, oder die relative Giftlinie des Tuberkulösen kann hoch und niedrig sein; sie ist meist viel höher als die spezifische Präzipitation, und wenn sie niedrig ist, so ist auch die spezifische Präzipitation niedrig, d. h. unter 1:1 Million.

Graphisch läßt sich die Präzipitation des gesunden und tuberkulösen Menschen, wie folgt, darstellen (Fig. 3).

Beim Gesunden ist die „Giftlinie“ von der spezifischen oder „Resistenzlinie“ überdeckt, beim aktiv Tuberkulösen aber ungedeckt. Im ersten Falle sind die „Aktiva“ höher, im zweiten Falle die „Passiva“. Dieses Ueberhandnehmen der Passiva kann man beim Gesunden ebenfalls beobachten unter dem Einfluß von Schädigungen, wie starke Uebermüdung, reichlicher Alkoholgenuß etc.[1]). Nur ist dies hier eine vorübergehende Erscheinung, und

1) S. Literatur: „Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Präzipitation“. (Zeitschr. f. Tuberkulose. 1912.)

das Blut bekommt wieder seinen normalen Charakter, wenn der Körper sich erholt hat. Würde der Zustand von hoher Giftlinie und niedriger Resistenzlinie dauernd bleiben, so müßte es zum Bankerott, d. h. zur Erkrankung an Tuberkulose. führen. Wenn ein Tuberkulöser Aussicht auf Heilung hat, so entfernt sich seine Blutpräzipitation vom „Typus B" und nähert sich dem „Typus A", das heißt, die Giftlinie wird niedriger, die Resistenzlinie höher. Bleibt dieser Uebergang dauernd, so wird der Kranke gesund. Wenn das Blut eines klinisch Gesunden, d. h. ohne Anzeichen von Tuberkulose, aus dem Typus A in den Typus B übergeht, dann können wir eine tuberkulöse Erkrankung diagnostizieren, vorausgesetzt, daß wir das Blut am Morgen beim ausgeruhten Menschen, der nicht gerade am vorhergehenden Tage Exzesse begangen hat, entnommen haben.

Im allgemeinen also gilt folgende Regel: Niedrige Resistenz- und hohe Giftlinie = Tuberkulose, hohe Resistenz und niedrige Giftlinie = gesund. Ist sowohl die Resistenz als auch die Giftlinie hoch, z. B. 1 : 10 Millionen, so handelt es sich gewöhnlich nicht um tuberkulöse Erkrankungen. Bei Tuberkulösen findet man solche Blutwerte jedoch oft als Ausdruck des Einflusses der spezifischen Therapie. Bei einem mit Tuberkulin oder IK. behandelten Menschen erlaubt die Blutpräzipitation infolgedessen keine sicheren diagnostischen Schlüsse mehr, dafür aber prognostische zu ziehen, je nachdem sich der Typus B dem Typus A nähert, oder umgekehrt. Ganz besonders hohe Giftlinien findet man, z. B. oft bei Krebskranken, in deren Blute wir die Autopräzipitation manchmal bei billionenfacher Verdünnung beobachten konnten. Solche Kranke zeigen gewöhnlich eine normale spezifische Präzipitation mit Tuberkelbazillentest, d. h. bis 1 : 10 Millionen.

Zeigt die Präzipitation Grenzwerte, d. h., wenn sowohl die Resistenz- wie die Giftlinie auf 1 : 1 Million stehen, so kann das Blut ebensogut einem klinisch gesunden, wie auch einem mit Erfolg gegen seine Erkrankung kämpfenden Tuberkulösen angehören. In diesem Falle muß man die Untersuchung wiederholen, bis man ein ganz unzweideutiges Bild in dem einen oder anderen Sinne bekommt.

Wir müssen noch eine wichtige Tatsache hervorheben, nämlich die spezifische Doppelpräzipitation, die bei jedem Menschen festzustellen ist, und zwar sowohl gegen den humanen, wie gegen den bovinen Tuberkelbazillentypus. Diese beiden Präzipitinwerte sind ganz unabhängig voneinander und stellen somit keine Gruppenreaktion dar. Beim gesunden Menschen stehen sie gewöhnlich auf gleicher Höhe: 1 : 10 Millionen. Beim Tuberkulösen zeigen sie manchmal, besonders unter dem Einfluß spezifischer Therapie, ganz erhebliche Schwankungen, indem bald die eine, bald die andere hochsteht. So sieht man oft an einem Tage die TB.-Präzipitation bei einem Kranken auf 1 : 10 Millionen und die PB. 1 : 100000; am nächsten Tage schon kann sich dies Verhältnis umkehren. Diese Tatsache ist auch ein Beweis für die Richtigkeit der Carl Spenglerschen Lehre von der menschlichen Tuberkulose als symbiotischer Doppelinfektion. Nur haben Carl Spenglers fortlaufende Studien den Beweis erbracht, daß der Symbiont des Kochschen Tuberkelbacillus nicht der echte „Bovinus", sondern der bovinoide, dem „Bovinus" nahe verwandte C. Spenglersche „TB. humanolongus" ist. Die wechselnde Höhe der beiden Präzipitine deutet darauf hin, welches von den beiden im gegebenen Augenblick für den

Kampf mit den Bazillengiften mehr beansprucht worden ist, d. h. von den Blutzellen abgegeben wurde[1]). Findet man z. B. bei öfter wiederholten Untersuchungen desselben Patienten, daß meist die P B.-Präzipitine niedriger stehen als die T B., dann kann man mit der größten Wahrscheinlichkeit auf eine prävalierende TB. Humanolongus-Infektion schließen und umgekehrt. Für die Prognose ist aber maßgebend, ob das Mittel aus den beiden spezifischen Präzipitinen die Giftlinie überdeckt oder nicht.

Der Präzipitingehalt der Blutzellen reagiert prompt auf alle Schädigungen, die den Körper treffen, indem die Blutzellen auf dem Wege der mehr oder weniger ausgesprochenen Hämolyse mit dem Hämoglobin zusammen auch spezifische Präzipitine an das Blutserum abgeben. Der Verlust wird jedoch im Sinne des Weigertschen Gesetzes der überproduktiven Regeneration gedeckt, denn die Erythrozyten treten sofort an die Produktion neuer Immunstoffe, deren Menge nun die vorhergehenden übertrifft. Dieser Vorgang ließ sich sehr schön beobachten, als man einem gesunden Menschen 1 mg Tuberkulin injizierte und darauf seine Blutzellen und sein Serum auf ihre Präzipitine fortlaufend separat untersuchte[2]). So kann man sich auch das allmähliche Zustandekommen einer Tuberkuloseimmunität erklären durch die wiederholten tuberkulösen Infektionen, falls dieselben nicht so massig waren, daß die Fähigkeit der Blutzellen zur überproduktiven Regeneration lahmgelegt wurde.

Ist jedoch diese Fähigkeit der überproduktiven Regeneration von Tuberkuloseimmunkörpern in den Blutzellen aus irgendwelchen Gründen geschädigt, dann wird eine tuberkulöse Infektion zwar die Blutzellen zur erhöhten Abgabe ihrer Immunstoffe an das Serum anreizen, dieselben bleiben aber unfähig, den Verlust überproduktiv zu decken, und es entsteht ein dauerndes Defizit, so daß die Infektion zu progredienter Erkrankung des Menschen führt. Daß in unseren Ländern jeder erwachsene Mensch eine tuberkulöse Infektion akquiriert hat und irgendwo in seinem Körper tuberkulöse Herde beherbergt, gilt heutzutage als feststehende Tatsache. Trotzdem erkrankt nur ein gewisser Prozentsatz aller tuberkulös Infizierten an Tuberkulose. Ungünstige hygienische Verhältnisse, Ueberarbeitung, Unterernährung, Erkältung, verschiedene Infektionskrankheiten gelten hier anerkannterweise als krankheitsfördernde Momente. Alle diese tuberkulosefördernden und tuberkulosehemmenden Momente spiegeln sich in der Blutpräzipitinkurve eines Menschen ab, wie unsere 10-jährige Erfahrung lehrt. Das Problem der Erkrankungsmöglichkeit an Tuberkulose kann sich also auf Grund dieser Tatsachen, wie folgt, darstellen lassen: Gelingt es den Blutzellen durch genügende Abgabe und Ueberproduktion von Immunstoffen, das eingedrungene Tuberkulosevirus dauernd in Schach zu halten, dann bleibt das Individuum gesund, resp. es erholt sich von seiner Infektion und ist gegen eine neue Infektion besser gewappnet als vorher. Dieser Zustand wird sich in der Präzipitinkurve so ausdrücken, daß nach einer mehr oder weniger langen Zeitspanne, wo die Giftlinie des Blutes ungedeckt blieb, das Verhältnis der beiden sich umkehrt und die Resistenzlinie dauernd

1) Siehe Fig. 5 c.

2) Siehe Literatur.

über der Giftlinie zu stehen kommt[1]). Ist das hämopoëtische System so geschädigt, oder ist die Infektion so bösartig, daß die Blutzellen nicht imstande sind, die Infektion durch genügende Abgabe und Ueberproduktion von Immunstoffen dauernd in Schach zu halten, dann breitet sich die Infektion in dem ungenügend geschützten Körper aus, wodurch das Immunstoffdefizit zu einem dauernden wird und das Individuum tuberkulös erkrankt. In der Blutpräzipitinkurve wird sich dieser Zustand dadurch ausdrücken, daß die spezifischen Präzipitine niedrig bleibend und von der Giftlinie überragt werden.

Da das Kind mit demselben mütterlichen Gehalt an Präzipitinen im Blute geboren wird, so wird das Kind einer tuberkulösen Mutter mit einer geringeren Resistenz der Infektion leichter erliegen als das Kind einer gesunden Mutter; es braucht daher, um der Tuberkulose trotzen zu können, viel mehr günstige hygienische Bedingungen. Die anerkannt günstige Beeinflussung der Tuberkulose durch gutes Klima, Ueberernährung, Ruhe beruht eben darauf, daß dem Körper möglichst wenig zugemutet wird, wodurch die vor Schädigungen geschonten Blutzellen ihre ganze Kraft auf die Neuproduktion von Immunstoffen verwenden können, was ihnen auch vielfach gelingt, wenn das hämopoëtische System noch leistungsfähig ist.

Die Präzipitinreaktion erlaubt uns aber auch, die ganze Bedeutung der spezifischen Therapie zu erkennen, weil sie uns Einblick gewährt in die Wirkungen der spezifischen Heilstoffe, z. B. in die Ursachen der Erfolge und der Mißerfolge der Tuberkulinbehandlung. In früheren Arbeiten haben wir den Einfluß einer Injektion von 1 mg ATO auf die Präzipitine eines klinisch gesunden Menschen gezeigt. Wir sahen, wie die spezifischen Präzipitine, die vor der Injektion auf normaler Höhe standen, bereits nach $^1/_2$ Stunde einen auffallenden Sturz erleiden und unter die Giftlinie kommen. Das Blut geht unter dem Einfluß des Tuberkulosegiftes aus dem Typus A (gesund) in den Typus B (tuberkulös) über. Dieser Sturz war von Hämolyse begleitet und gleichzeitig von einem Aufstieg der Präzipitine im Serum. Also Abgabe von Präzipitinen durch die Blutzellen an das Serum, um das eingedrungene Gift zu bekämpfen. Die Neuproduktion der Präzipitine durch die Blutzellen beginnt, wie die Kurve zeigt, 3 Stunden nach der Tuberkulininjektion; nach 2 Tagen zeigen die spezifischen Präzipitine bereits die ursprüngliche Höhe, nach 5 Tagen hat eine Ueberproduktion stattgefunden. Immerhin zeigt die Kurve während der ersten 15 Tage kein normales Bild, da die Giftlinie oft über die Resistenzlinie steigt; erst nach dem 15. Tage sehen wir einen Abfall der Giftlinie bei Hochstand der spezifischen, so daß man annehmen kann, der Körper habe die Giftwirkung endgültig in 14 Tagen überwunden.

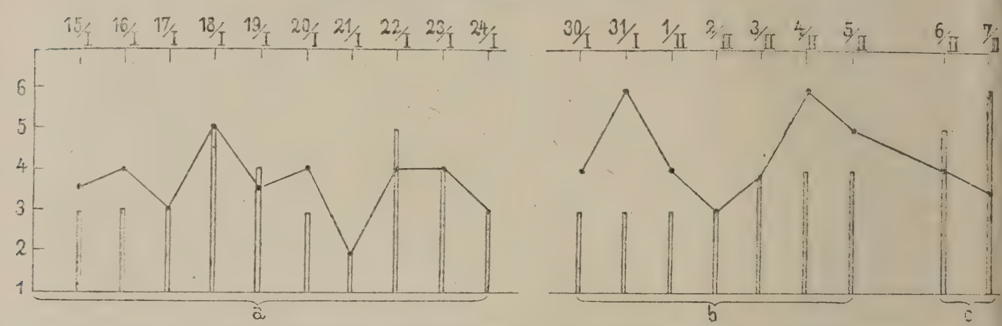
Interessant war das Gegenstück zu dieser Kurve, nämlich die Präzipitinkurve desselben Menschen nach einer Injektion der gleichen Dosis PTO. Diese Injektion hatte keinen in die Augen springenden Abfall der spezfischen Präzipitine zur Folge gehabt, obwohl er stattgefunden haben muß, weil die Serumpräzipitine gestiegen waren. Wir sahen deshalb nach 4 und 5 Tagen überproduktive Regeneration. Die ATO-Injektion wirkte bei diesem Falle wie ein Gift, die PTO-Injektion wie ein Vaccin. Das Experiment steht im Einklang mit der von Carl Spengler seit Jahren verfochtenen Ansicht über die Iso- und Allo-

1) Siehe Kurven.

toxinbehandlung, die seiner Vaccinationstheropie zugrunde liegen. Letztere ist, mit Rücksicht auf die Doppelätiologie der Tuberkulose, die einzige rationelle Tuberkulinbehandlung und besteht darin, daß man jenes Tuberkulin humanen oder bovinen Ursprungs zur Behandlung wählt,

Blutpräzipitinkurven.

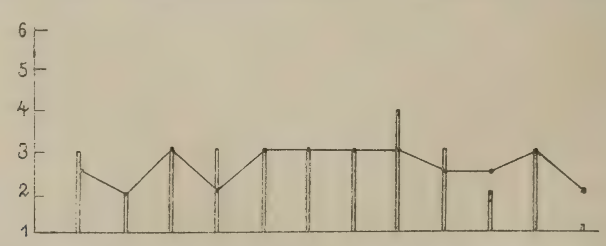
(Die spezifischen Präzipitine werden durch die Kurve dargestellt, die Autopräzipitine durch die senkrechten Kolonnen.)



Kurve 1. Blutkurve eines 30-jährigen Davoser Bauern, der niemals krank gewesen war. Die verhältnismäßig hohen relativen Giftlinien (senkrechte Kolonnen) dürften dadurch bedingt sein, daß das Blut nicht beim ausgeruhten Menschen entnommen wurde, sondern stets einige Stunden nach begonnener Tagesarbeit. Am 21./I. ist ein auffallender Abfall der Präzipitine und am 22./I. ein Ueberragen der Giftlinie zu sehen, beides wohl als Folge einer anstrengenden Bootfahrt mit reichlichem Alkoholgenuß, die am 20./I. stattgefunden hatte. a betrifft eine Periode von gewohnheitsmäßigen täglichen Weingenuß, b eine Periode vollkommener Alkoholabstinenz (versuchshalber), c starker Weingenuß (ebenfalls versuchshalber). Die günstige Beeinflussung der „Resistenzkurve“ durch die Abstinenz ist augenfällig.

welches der Kranke besser verträgt. Bekanntlich setzt sich diese Ansicht langsam, aber sicher durch.

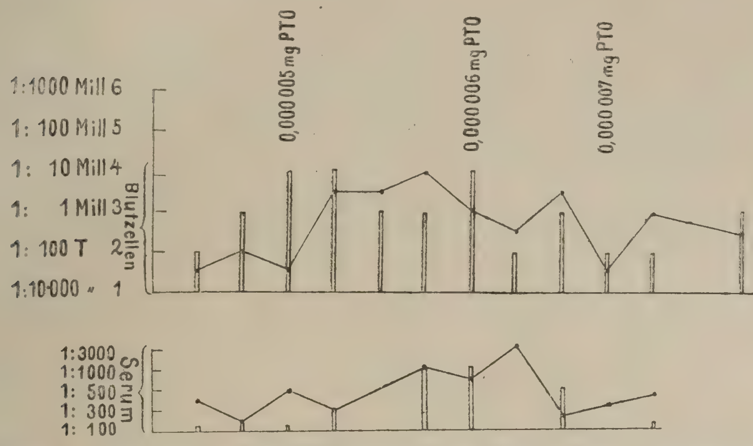
Das soeben angeführte Tuberkulinexperiment lehrt, die Erfolge und die Mißerfolge der Tuberkulintherapie zu verstehen. Um Erfolg zu



Kurve 2. Afebrile, offene Tuberkulose im Hochgebirge unter klimatischer Behandlung und Liegekur, ohne spezifische Therapie.

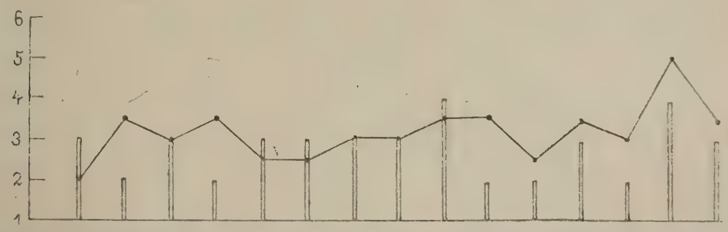
haben, kommt es danach in erster Linie darauf an, daß der primäre Abfall von Immunkörpern im Blute sehr gering sei und gleich durch überproduktive Regeneration gedeckt werde. Gelingt das nicht, so bedeutet die Tuberkulineinverleibung eine additionelle Giftwirkung, und der Zustand des Kranken wird leicht schlechter.

Die Kurve 3 zeigt uns den Verlauf der Präzipitinbildung bei einer Aerztin mit offener Tuberkulose, welche mit minimalen Gaben von PTO behandelt worden war. Wir sehen deutlich den Abfall am Tage der Injektion und einen Wiederanstieg der Präzipitine schon am darauf folgenden Tage. Und gleichzeitig mit dem Abfall in den Blutzellen findet ein Anstieg im Serum statt.



Kurve 3. Blut- und Serumpräzipitinkurve bei einer offenen Lungentuberkulose unter dem Einfluß kleinster Dosen Tuberkulin PTO. Man beobachte den Abfall der spezifischen Präzipitine in den Blutzellen am Tage der Injektion und den gleichzeitigen Anstieg derselben im Serum. Die Behandlung hatte dauernden Erfolg.

Nach unseren Erfahrungen läßt sich die Wirkung einer Tuberkulininjektion, wie folgt, darstellen: Sofort nach der Injektion tritt eine negative Phase ein, deren Dauer wahrscheinlich von der Intensität der Tuberkulinwirkung abhängt. Nach Ablauf der negativen Phase kommt es, infolge der überproduktiven Regeneration, zu höheren Präzipitinwerten



Kurve 4. Präzipitinverlauf bei einer hier und da leicht febrilen, kavernösen Phthise unter der Wirkung der IK (Immunkörper)-Therapie. Patientin wurde vor 5 Jahren geheilt entlassen und der Erfolg ist andauernd.

im Blute, als sie vor der Injektion vorhanden waren. Gelingt dies dem Körper nicht, so wird das Defizit an Immunkörpern noch stärker, als es schon infolge der Erkrankung war. Im ersten Falle wird das Tuberkulin eine heilende Wirkung haben, im letzteren wird es zum Mißerfolg führen. Beides läßt sich, wie unsere Kurven und Diagramme zeigen, mit der Präzipitinmethode feststellen.

Nimmt man, anstatt des Tuberkulins, ein passiv immunisierendes Mittel, wie das „IK“ von Carl Spengler, so äußert sich seine Wir-

Fig. 4.

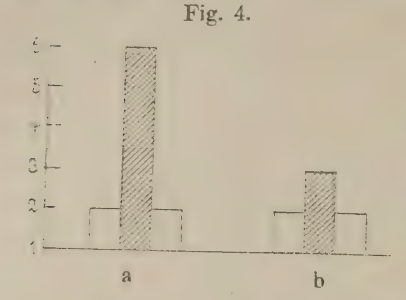


Fig. 4a u. b. Zwei Präzipitindiagramme eines jungen Mädchens mit geschlossener Tuberkulose, bei welcher im Anschluß an eine Tuberkulininjektion die bisher latente Malaria manifest wurde. a Blut, entnommen 2 Stunden vor dem Schüttelfrost mit 40,5°, enthielt zahlreiche Malariaparasiten; b Blut, 3 Tage später, nach Chinintherapie und Temperaturabfall. Man beachte die hohe relative Giftlinie im Anfall!

kung dadurch, daß die negative Phase ausbleibt. Man beobachtet sehr bald nach der Injektion einen direkten Aufstieg der Präzipitine, der nach

Fig. 5.

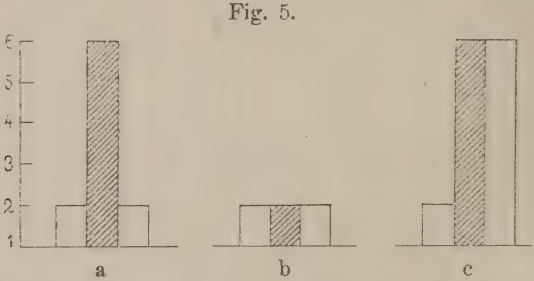


Fig. 5a—c. Präzipitindiagramme eines Phthisikers, der die Tuberkulinbehandlung nicht gut vertrug (Denys Tuberkulin). a 24 Stunden nach Tuberkulin, b 2 Tage nach Tuberkulin, c 4 Tage nach Tuberkulin. Interessant ist hier, daß die Präzipitine gegen Perlsuchtbazillen schon reproduziert worden sind, während diejenigen gegen den t. humanus noch immer niedrig bleiben. Das Tuberkulin Denys ist bekanntlich ein aus humanen Bazillen hergestelltes Präparat. Hier zeigt sich evident die alternierende Immunitätssteigerung und der Wert der Carl Spenglerschen alternierenden Tuberkulin-Therapie, der Vaccination.

2 Stunden gewöhnlich seinen Höhepunkt erreicht. Die Diagramme 5 u. 6 veranschaulichen die Wirkung der spezifischen Therapie mit und ohne

Fig. 6.

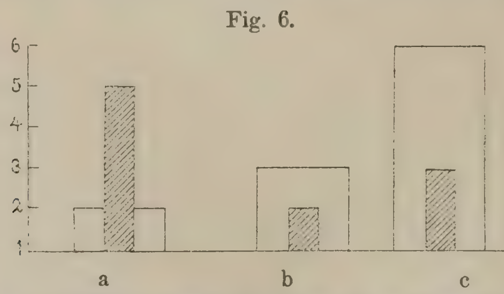


Fig. 6a—c. Drei Präzipitindiagramme eines mit außergewöhnlich schnellen und guten Erfolg spezifisch („I-K“) behandelten Arztes Dr. H., welcher Lungen- und Kehlkopfphthise hatte und mit mittelhohem Fieber nach Davos kam. a September 1911, Beginn der spez. Therapie, b Oktober 1911, c Januar 1912.

Heilerfolg, indem bei der ersten Kategorie der Typus A (gesund) und bei der zweiten der Typus B (krank) in der Präzipitation zum Ausdruck

kommt. Die Methode entspricht also den Wünschen Kochs, weil sie uns die Kontrolle der Therapie erlaubt. Aber nicht nur bei der spezifischen Behandlung ist diese Methode von Wert. Sie gestattet die Kontrolle einer jeden Tuberkulosetherapie (Pneumothorax, Thorakoplastik, Röntgen etc.) in der gleichen Weise. So konnten wir an Drüsentuberkulosen feststellen, daß Röntgenbehandlung die Präzipitine im günstigen Sinne beeinflußte. An einigen mit Radium behandelten Krebsfällen in Paris habe ich einen auffallenden Abfall der Autopräzipitation festgestellt.

Unsere Diagramme (Fig. 10) bringen die Wirkung des Hochgebirges, der Tuberkulin- und der „IK"-Behandlung zum Ausdruck, wie wir sie an zahlreichen Kranken durch Untersuchungen gefunden haben[1]. Neben der nicht zu leugnenden Wirkung des Hochgebirges zeigt die spezifische

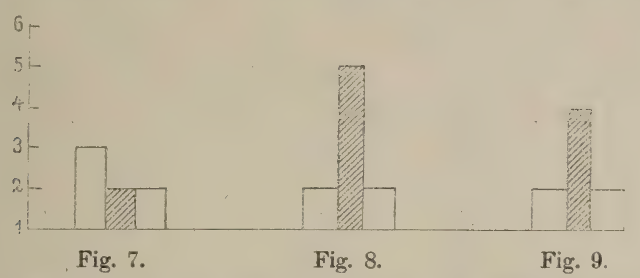


Fig. 7. Fig. 8. Fig. 9.

Fig. 7. Herr A., ein klinisch geheilter Fall von geschlossener Lungentuberkulose, behandelt im Hochgebirge mit Sanatorium und Liegekuren. Etwa 6 Monate nach diesem Blutbefund wird Pat. rezidiv im Anschluß an eine Influenza mit Angina. Es traten auch Tuberkelbazillen im Sputum auf. Wir sehen hier einen äußerst geringen Ueberschuß von spezifischen T.B.-Präzipitinen, der stärkeren Schädigungen nicht Stand gehalten hat.

Fig. 8. Blut des vorhergehenden Patienten nach Auftreten des Rezidivs mit Fieber. Hohe Giftlinie.

Fig. 9. Frau B., ohne klinische Symptome einer Tuberkulose. Einige Monate nach diesem Blutbefund trat Hämaturie auf und es wurde Nierentuberkulose konstatiert.

Therapie mit besonderer Klarheit ihre Vorzüge, die sich in einer starken Erhöhung der spezifischen Präzipitine dokumentieren. Ein spezifisch behandelter Tuberkulöser wird infolgedessen gegen ein Rezidiv besser gefeit sein, als der nur mit Klima und Liegekuren behandelte. Auch das steht im Einklang mit den klinischen Erfahrungen.

Diese Untersuchungen zeigen auch, wie gewisse Noxen die Blutpräzipitine im Sinne einer Disposition zur Tuberkulose beeinflussen Wir sehen die Wirkung des starken Alkoholgenusses, das gleiche gilt von Uebermüdung. In bezug auf Alkoholgenuß ist die Kurve eines kerngesunden Davoser Landmannes sehr interessant. Die günstige Beeinflussung derselben durch die Alkoholabstinenz steht hier außer jedem Zweifel (Kurve 1).

Die verschiedenen Kurven und Diagramme, die wir unserer Arbeit beifügen, sollen zur Erläuterung des Gesagten dienen. Wir hoffen, daß es an Hand der angeführten Beispiele leicht fallen wird, ergänzende und Kontrolluntersuchungen vorzunehmen.

1) Aus sämtlichen Untersuchungen der Durchschnitt gezogen.

Zusammenfassung.

1) Die am aufgelösten Gesamtblut oder an gelösten Blutzellen ausgeführte Präzipitation hat einen diagnostischen und prognostischen Wert bei Tuberkulose.

Vergleichende Tabelle verschiedener Präzipitinhöhen.

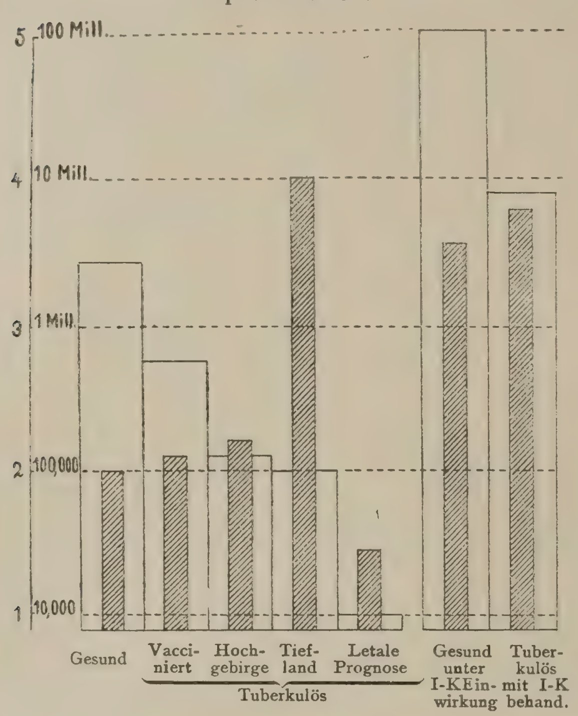


Fig. 10. Diese Tabelle zeigt die durchschnittlichen Präzipitinwerte, die bei diversen Kategorien von gesunden und tuberkulös kranken Menschen ermittelt wurden. Es liegen ihr 1200 Untersuchungen zugrunde. In der Kolonne „Gesund" sehen wir den früher erwähnten „Typus A". Unter „Tuberkulös vacciniert" sind Patienten, welche vor ihrer Entlassung nach einer Tuberkulinkur mittels der Carl Spenglerschen Doppelvaccination standen. Wir sehen dementsprechend diese Kolonne sich dem Typus A nähern. Die dritte Kolonne, „Tuberkulös im Hochgebirge", veranschaulicht die Wirkung der Hochgebirgstherapie auf die Präzipitine und dementsprechend den starken Abfall der relativen Giftlinie, im Vergleich zu den Unbehandelten Tuberkulösen im Tieflande. Therapeutische Erfolge werden in solchen Kurven leicht erkannt.

In der Kolonne „Letale Prognose" sind die Fälle vertreten, die im Verlauf eines Jahres gestorben sind. Die niedrige spezifische Präzipitation drückt dieser Kategorie ihren ominösen Stempel auf. Die relative Giftlinie ist sehr niedrig, weil das Blut nicht mehr reaktionsfähig ist. Es fehlen zu den nachweisbar vorhandenen Giften die zum Zustandekommen der Autopräzipitation notwendigen Antikörper. Es sind freie Gifte und zwar nachweisbar vorhanden. Der absolute Giftgehalt ist höher und zeigt sich bei künstlichem Zusatz von Präzipitinen. (Toxination Carl Spengler.)

Bei gesunden Menschen, die I-K erhalten (vorletzte Ordinate) ist eine enorme Steigerung der spezifischen Präzipitation zu konstatieren. Die gleichzeitige Erhöhung der relativen Giftlinie dürfte mit der lytischen Wirkung des Präparats zusammenhängen, durch die in latenten Herden verborgene Keime zum Teil aufgelöst und ihre Gifte vorübergehend in den Kreislauf gelangen, ohne jedoch den Typus der Blutpräzipitation zu verändern, im Gegensatz zur Tuberkulineinverleibung. Die letzte Kolonne betrifft alle mit I-K behandelten Tuberkulösen. Auch hier ist die große Steigerung der spezifischen Präzipitation das Auffallende und nur die noch hohe Autopräzipitation deutet darauf hin, daß es sich nicht um gesunde Menschen handelt, sondern um solche Kranke, bei denen die Deckung des Defizits beginnt.

2) Die Höhe der spezifischen Blutpräzipitation entspricht im allgemeinen der Resistenz gegen Tuberkulose.

3) Der gesunde, nicht ermüdete Mensch hat eine relativ niedrige Autopräzipitation neben hoher spezifischer Präzipitation.

4) Der tuberkulöse Kranke hat eine niedrige spezifische Präzipi-

tation, wobei die Autopräzipitation eventuell ebenfalls niedrig, aber meist viel höher steht.

5) Je größer die Differenz zwischen den spezifischen und Autopräzipitinen zugunsten der letzteren, desto ungünstiger liegt die Prognose eines Falles.

6) Die Heilungstendenz bei einer tuberkulösen Erkrankung äußert sich in der Präzipitinkurve dadurch, daß dieselbe sich dem Typus des Gesunden nähert.

7) Die Disposition zur Erkrankung an Tuberkulose äußert sich dadurch, daß die Präzipitine sich vom Typus des Gesunden entfernen und sich jenen des Kranken nähern.

8) Die Präzipitinkurve des Gesunden ist keine starre; sie reagiert auf jede Noxe, die den Organismus trifft. Das Verhältnis zwischen der spezifischen und der Autopräzipitation ist das einzig Charakteristische, indem die spezifischen Präzipitine hier über den Autopräzipitinen stehen, während bei Tuberkulösen das Gegenteil der Fall ist.

9) In Fällen, wo die Diagnose zweifelhaft ist, kann die Präzipitation Klarheit verschaffen und durch rechtzeitig einsetzende Behandlung die Tuberkulose in ihren Anfängen eingedämmt werden.

10) Dadurch, daß sie auch prognostische Anhaltspunkte gibt, schützt diese Methode den Arzt vor übermäßigem Optimismus oder Pessimismus in der Beurteilung eines Falles und gibt ihm eine willkommene Kontrolle in bezug auf seine therapeutischen Maßnahmen.

In der Suche nach einer brauchbaren blutdiagnostischen Methode für Tuberkulose, welche aus dem Im-Dunkeln-Herumtappen heraushelfen könnte, haben sich die Aerzte mit einem wahren Heißhunger seinerzeit auf die Opsoninreaktion geworfen. Heute ist nicht viel mehr davon übriggeblieben, als eine elegante und interessante Laboratoriumsspielerei. Die Resultate sind klinisch ebensowenig eindeutig, wie die aller anderen serologischen Untersuchungsmethoden. In der Präzipitinmethode haben wir, was uns not tut; ihre Resultate sind eindeutig.

Unsere 10-jährige Erfahrung mit der Präzipitinmethode gibt uns das Recht, heute mit Nachdruck zu wiederholen, was wir 1909 und 1912 publizierten und sowohl am Naturforschertag in Salzburg, als am internationalen Tuberkulosekongreß in Rom „Ueber den diagnostischen und prognostischen Wert der Präzipitinreaktion des Gesamtblutes bei Tuberkulose“ gesagt haben.

Literatur.

Spengler, Carl, Tuberkulose und Syphilisarbeiten. (Davos. Erfurt 1911.)
—, Tuberkulose-Immunblut, Tuberkulose-Immunität und Tuberkulose-Immunblut (I-K) Behandlung. (Deutsch. med. Wochenschr. 1908. No. 38.)
Fuchs-v. Wolfring, S., Zur Carl Spenglerschen Blutzellenimmunität. (Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. Bd. 14. 1909.)
—, Die diagnostische und prognostische Bedeutung der Präzipitation des Gesamtblutes bei Tuberkulose. (Zeitschr. f. Tuberkul. Bd. 18. 1912. H. 6.)

(G. C.)

Ueber einen Fall von Amöbendysenterie.

Von Dr. Hermann Schöppler.

In seiner Arbeit über Amöbendysenterie, wie sie sich hauptsächlich in Japan zeigt, schreibt Hara[1]) einmal: „Aber die Frage, ob die sogenannte Amöbendysenterie wirklich von einer Art Amöben hervorgerufen wird, haben bisher viele Forscher bestritten.“ Während nämlich eine Reihe von Autoren glaubt, diese Frage verneinen zu müssen, wird sie von einer ebensolchen Anzahl von Forschern bejaht. Eine dritte Partei endlich nimmt an, daß neben den Amöben auch noch Bakterien in Betracht kämen, also diese Art der Dysenterie eine Mischinfektion darstellt, bedingt durch pflanzliche Parasiten und durch Krankheitserreger, die den Protozoen angehören. Einen Beitrag zur Klärung dieser Frage dürfte nachstehender Fall bieten:

Am 16. Aug. 1916 wurde ich durch die Kommandantur zu C. aufgefordert, die Sektion der Französin D. vorzunehmen, da von dem behandelnden französischen Arzte als Todesursache Cholera[2]) ausgesprochen wurde. Zugleich erhielt ich Stuhlproben von 2 Schwestern der D. mit dem Ersuchen, dieselben auf Cholera untersuchen zu wollen.

Zur Vorgeschichte des Todesfalles und der Erkrankung der beiden Frauen wurde mir mitgeteilt, daß dieselben vor etwa 3 Tagen an heftigen Diarrhöen (oft bis 20 Stühle im Tage) erkrankt seien, die mit starken Unterleibsschmerzen einhergingen. Die D. erlag dann unter allgemeiner Erschöpfung der Erkrankung.

Die Obduktion ergab:

Jugendliche, weibliche Leiche mit reduziertem Ernährungszustande und leicht gelblich verfärbten Hautdecken. Totenstarre ausgeprägt. An den abhängigen Körperstellen zahlreiche livide Totenflecke. Livide, streifenförmige Verfärbungen der Haut über den Bauchdecken; Abdomen eingesunken. Auf dem großen Hautschnitt ist das Fettpolster schwach entwickelt, von dunkelgelber Farbe; Muskulatur trocken, braunrot. Im Abdomen kein fremder Inhalt. Die Serosa der vorliegenden Darmschlingen glatt, glänzend; Dickdarm gebläht und sehr brüchig, so daß er beim Abheben einreißt. Man sieht schwärzlich-rötliche, umschriebene rundliche Stellen durch die Wand durchschimmern. Zwerchfellstand beiderseits unterm Rand der 5. Rippe. Die Leber überragt den Rippenbogen in der Ausdehnung von 2 Querfingern.

Nach Eröffnung des Brustkorbes liegt der Herzbeutel unbedeckt und sind die Lungen zurückgesunken. Beide Lungen liegen frei in der Brusthöhle. Die linke Lunge zeigt überall eine spiegelnde Oberfläche und eine graurötliche Farbe. Auf dem Durchschnitt ist das Gewebe blaßrot, außerordentlich blut- und saftarm. Der Luftgehalt ist überall gut erhalten. Die Schnittfläche ist überall glatt. In den großen Bronchialstämmen ist nur weniger schaumiger, grauweißer Inhalt. Die großen Gefäße sind leer. Die peribronchialen Lymphdrüsen sind klein und von schwärzlicher Farbe. Die rechte Lunge gleichfalls von spiegelnder, glatter Pleura, knistert beim Durchschneiden und zeigt überall eine glatte, rote Schnittfläche. Auch hier ist der Blut- und Saftgehalt stark vermindert, der Luftgehalt gut erhalten. Die peribronchialen Lymphdrüsen, die großen Gefäße, die großen Bronchialstämme verhalten sich wie links.

Das Herz ist ziemlich klein. Die venösen Ostien sind für den Finger durchgängig, die arteriellen Klappen schließen auf Wassereinguß. Die Herzoberfläche ist überall spiegelnd und glatt, das subepicardiale Fettgewebe ist nur gering entwickelt. In den Herzhöhlen liegen wenige Blut- und Speckgerinnsel. Das Herzfleisch ist blaßbraun und wenig fest. Die Herzinnenhaut ist überall zart und durchscheinend. Die Klappen sind frei beweglich und zart. Die Kranzgefäße sind ohne Besonderheiten. Die Innenhaut der großen Gefäße ist zart.

---

1) Hara, S., Beiträge zur Kenntnis der Amöbendysenterie. (Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. 1910.)

2) A. Strümpell schreibt von der Amöbenruhr: „In manchen Fällen ähnelt das Krankheitsbild der Cholera.“ (Lehrb. d. spez. Pathol. u. Ther. d. inner. Krankheiten. 20. Aufl. Bd. 1. Leipzig 1917.)

Die Milz ist leicht zerreißlich. Das Milzgewebe ist blaßbraunrot und läßt sich mit dem Messer leicht abstreifen. Das Trabekulargerüst springt deutlich vor.

Im Magen nur weniger schleimiger Inhalt. Die Magenschleimhaut ist graurot, glatt, und zeigt besonders im Fundus teils streifenförmige, teils punktförmige Blutaustritte. Im unteren Ileum ist die Schleimhaut graurot, glatt. Im Coecum und Dickdarm liegt viel braunschwarzer, bröckliger, wie Sand sich anfühlender Inhalt. Nach Abspülen desselben ist die Schleimhaut mit ausgedehnten, linsen- bis bohnengroßen Geschwüren durchsetzt, die in der Tiefe einen graugrünen Grund zeigen. Der Wall der Geschwüre ist rötlich und erhaben. Läßt man Wasser über die Fläche gießen, so flottiert der Rand und zeigt unregelmäßige, zackige Beschaffenheit. Die Darmschleimhaut ist von einer durchwegs schwärzlichen Farbe. Die Darmwand, obwohl verdickt, außerordentlich brüchig.

Die mesenterialen Lymphdrüsen sind graurot, auf dem Durchschnitt glatt, von graugelber Farbe.

Die Leber ist groß, die Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt ist das Gewebe sehr weich, von blaßbraungelber Farbe. Die Läppchenzeichnung ist verwaschen, der Blutgehalt sehr gering.

In der Gallenblase befinden sich etwa 10 ccm einer zähflüssigen, dunkelgelben Galle. Die Gallenblasenschleimhaut ist glatt.

Beide Nieren sind in eine gering entwickelte Fettkapsel eingebettet. Die Faserkapsel läßt sich leicht und ohne Substanzverluste abziehen. Die Nierenoberfläche ist glatt, von blaßroter Farbe. Auf dem Durchschnitt ist das Gewebe von gleicher Farbe, die Zeichnung von Mark und Rinde deutlich. Die Konsistenz der beiden Nieren ist wenig fest. In der Harnblase ist nur wenig leicht getrübter Harn. Die Schleimhaut ist grauweiß, glatt.

Die anatomische Diagnose lautete: Dysenterie mit ausgedehnten Geschwürsbildungen im Coecum, Dickdarm und Rectum. Allgemeine, hochgradige Anämie des Körpers und aller Organe.

Von dem Darme wurden geeignete Stücke zur histologischen Untersuchung in Formalin eingelegt. Von dem Darminhalt — Schleim von der Dickdarmoberfläche — wurde eine sofortige Untersuchung im frischen Ausstrichpräparat vorgenommen. Dabei fanden sich große Mengen von rundlichen Gebilden vor, in deren Protoplasma zahlreiche, lichtbrechende, feinste Punkte eingelagert waren. Von solchen Ausstrichen wurden einzelne der Fixation unterworfen. Die vorher erwähnten rundlichen Gebilde zeigten außerdem im frischen Präparat ein gut gesondertes, lichtbrechendes, gleichbeschaffenes Ektoplasma und, was besonders bemerkenswert erscheint, deutlich wahrnehmbare amöboide Bewegung (Pseudopodienbildung), was besonders an dem zur Untersuchung eingesandten, mit blutigen Streifen durchsetzten, glasigen Darminhalt der Schwestern der Verstorbenen zu beobachten war. Es lagen also Darmamöben vor, die ihrer Beschaffenheit nach als Entamoeba tetragena anzusprechen waren. Die eigenartigen Körperchen erfüllten nämlich zunächst einmal die Bedingungen, die z. B. Kruse und Pasquale[1], Kißkalt und Hartmann[2], Neumann und Mayer[3], Braun und Seifert[4] u. a. m. an sie als Amöben stellen, dann auch weisen sie durch ihre Pseudopodienbildung, im Verhalten ihres Ekto- und Endoplasmas nach Jürgens[5], Kuenen und Swellengrebel[6], Hart-

1) Kruse, W., u. Pasquale A., Untersuchungen über Dysenterie und Leberabszeß. (Zeitschr. f. Hyg. 1894.)

2) Kißkalt u. Hartmann, Bakteriologie und Protozoologie. Jena 1910.

3) Neumann u. Mayer, Wichtige tierische Parasiten und ihre Ueberträger. München 1914.

4) Braun, M., u. Seifert, C., Die tierischen Parasiten des Menschen. Würzburg 1915.

5) Jürgens, Zur Kenntnis der Darmamöben und der Amöben-Enteritis. (Veröffentl. a. d. Geb. d. Militärsanitätswes. 1902.)

6) Kuenen u. Swellengrebel, Die Entamöben des Menschen und ihre praktische Bedeutung. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 71. 1913.)

mann[1]), Fischer[2]) u. a. m. auf die Art Entamoeba tetragena hin, die Entamoeba histolytica, die krankheitserregende Amöbe Schaudinns, um deren Benennung noch der Streit nach Jochmann[3]), Hartmann[4]) und Kruse[5]) nicht zu Ende gekommen scheint. So war denn aus dem Amöbenbefunde vor allem fesgestellt, daß die durch den französischen Arzt gestellte Diagnose auf Cholera nicht aufrecht zu erhalten war, und es hat sich auch hier die Ansicht Riegels[6]) bewahrheitet, daß für jeden Fall für die Diagnose einer Darmerkrankung schon viel gewonnen ist, „wenn es überhaupt gelingt, Amöben nachzuweisen, wenn auch nicht gleich die Frage, ob Ruhramöben vorliegen, entschieden werden kann". Jedoch zur weiteren Feststellung der Diagnose wurden aus dem Darminhalt noch Kulturen auf Typhus, Paratyphus und Ruhr, ebenso auf Tuberkulose angelegt, die aber ein vollkommen negatives Endergebnis ergaben. Es war also eine gleichzeitige Infektion mit ananderen in Betracht kommenden Krankheitserregern, wie dies z. B. Fischer und Dold[7]) für die Dysenterieerreger fordern, ausgeschlossen. So mußten denn die Amöben als die Erreger der vorliegenden Dysenterie angenommen werden. Diese Annahme wurde auch weiterhin noch bestätigt durch den pathologisch-anatomischen und histologischen Befund.

Schon die Geschwürsbildung in ihrer Form wies auf die Amöbenruhr hin. Der rote und geschwollene Wall mit seiner im Zentrum liegenden, angeschwollenen, grünlich verfärbten, nekrotisierenden Submucosa der Geschwüre, die deutliche Unterminierung zeigten, so daß die Mucosa abgehoben erschien, in ihrer rundlichen Gestalt bieten das typische Bild der Amöbendysenterie, so wie wir sie von Kruse und Pasquale[8]), Hartmann[9]), Neumann und Mayer[10]), Jochmann[11]), Kuenen[12]), Hartmann und Schilling[13]) u. a. m. beschrieben finden. Die leichte Zerreißbarkeit des Darmes führe ich auf die Entzündung und ödematöse Durchtränkung desselben zurück. Auch Wallenstein[14]) hat auf diese Eigenart des Ruhrdarmes, und im besonderen des Amöbenruhrdarmes, hingewiesen. Die diffuse, hämorrhagische Entzündung im befallenen Darmtraktus dürfte für den foudroyanten Verlauf der Erkrankung eine Erklärung geben. Für die Schwere des Falles spricht aber auch die Durchsetzung des gesamten Dickdarms mit den charakte-

1) Hartmann, M., Die Dysenterieamöben. (Handb. d. pathogen. Protozoen. Bd. 1. Leipzig 1912.)

2) Fischer, W., Ueber die Amöbendysenterie in Shanghai. (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 118. 1916.)

3) Jochmann, G., Lehrbuch d. Infektionskrankheiten. Berlin 1914.

4) Hartmann, M., Zur Aetiologie der Amöbenruhr. (Deutsch. med. Wochenschr. 1915. No. 48.)

5) Kruse, W., Ueber Ruhramöben. (Deutsch. med. Wochenschr. 1915. No. 48.)

6) Riegel, W., Einiges über Ruhr und vorläufige Mitteilung eines einfachen Verfahrens zur Schnellfärbung von Ruhramöben zu diagnostischen Zwecken. (München. med. Wochenschr. Feldärztl. Beil. 1916. No. 42.)

7) Fischer, W., u. Dold, H., Gleichzeitige Infektion mit Dysenteriebazillen und Dysenterieamöben. (Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 40.)

8) Kruse u. Pasquale, l. c.

9) Hartmann, l. c.

10) Neumann-Mayer, l. c.

11) Jochmann, l. c.

12) Kuenen, W. A., Die gesundheitlichen Verhältnisse des Arbeiterstandes der Senembah-Gesellschaft während der Jahre 1897—1907. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13. Beih. 1. 1909.)

13) Hartmann u. Schilling, Die pathogenen Protozoen. Berlin 1917.

14) Wallenstein, J., Kasuistischer Beitrag zur Lehre von der endemischen Dysenterie. [Inaug.-Diss.] München 1906.

ristischen, runden Amöbenruhrgeschwüren, welche sonst nur dichter unterhalb der Bauhinschen Klappe, im Rektum und im S-Romanum zu finden sind. Hartmann und Schilling[1]) schreiben daher auch: „In sehr schweren Fällen ist aber das ganze Colon mit Geschwüren durchsetzt, ja der Prozeß kann über die Klappe hinaus auf den untersten Abschnitt des Dünndarms und auch auf die Schleimhaut des Wurmfortsatzes übergreifen."

Die histologische Untersuchung geschah an eingelegten und in Formalin gehärteten Darmstückchen, die in Celloidin eingebettet wurden und deren Schnittdicke 10 μ betrug. Die Färbung wurde mit Heidenhainscher Eisenhämatoxylinlösung, die Gegenfärbung mit Eosin vorgenommen.

Dabei fand sich, daß die noch erhaltene Schleimhaut bereits überall Leukozyteninfiltration in den zwischen den Drüsen gelegenen Stellen aufwies. Sind die Drüsen bereits auch auseinandergedrängt, so zeigen sie doch noch eine relativ gute Erhaltung. Beim Verschieben des Präparates nach der Geschwürsstelle zu flacht sich die Schleimhaut fast plötzlich ab und läßt nur noch einzelne Drüsenreste erkennen. Die Muscularis mucosae ist stark reduziert, zeigt dichtgedrängte Leukozyten und sich homogen färbende Reste von Bindegewebe. Die Submucosa ist von massenhaften Leukozyten durchsetzt, die Gewebsmaschen, welche stark erweitert sind, enthalten in den Maschenräumen lockeres, feinfadiges Gerinnsel. In den Venen liegen große Mengen von Leukozyten. Auch die Muscularis erscheint entzündlich ergriffen, denn es finden sich in ihr zahlreiche Rundzellenanhäufungen. Der auffallendste Befund ist, daß in dem das Geschwürslumen ausfüllenden Gerinnsel zahlreiche Körperchen liegen, welche sich nur ganz blaß mit Eosin färben, manchmal diese Tinktion aber nicht anzunehmen scheinen, jedoch deutlich die bläuliche Kernfärbung erkennen lassen. Diese Körperchen finden sich auch teilweise in kleinen Haufen in erweiterten Lücken des Gewebes liegend, und zwar besonders in großen Mengen an den Rändern der Ulzerationen. Die Färbung, der Bau, die Größe (etwa 20—40 μ), Form und Anordnung in der Geschwürsstelle usw. lassen diese Gebilde als Amöben erscheinen.

So bestätigt auch der histologische Untersuchungsbefund das Ergebnis der pathologisch-anatomischen Untersuchung. Er stimmt überein mit den Untersuchungen von Steffenhagen[2]), Kuenen[3]), Hartmann[4]), Neumann und Mayer[5]), Löhlein[6]), Hartmann und Schilling[7]), Christoffersen[8]) u. a. m. Die Geschwürsbildung läßt auch hier die Ansicht Haras[9]) über die Art der Entstehung des Amöbengeschwürs nach meiner Ansicht zurechtkommen. Durch schwächere Gewebslücken dringen die Amöben in die Tiefe ein, wahrscheinlich ent-

1) Hartmann-Schilling, l. c.

2) Steffenhagen, K., Ueber einen Fall von Amöbendysenterie mit sekundärem Leberabszeß. [Inaug.-Diss.] München 1903.

3) Kuenen, W. A., l. c.

4) Hartmann, M., l. c.

5) Neumann, R. O., u. Mayer, M., l. c.

6) Löhlein, M., Ueber Amöbenenteritis und Leberabszesse. (Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1914.)

7) Hartmann u. Schilling, l. c.

8) Christoffersen, D. R., Zur pathologischen Anatomie der Amöbendysenterie. (Virch. Arch. Bd. 223. 1917.)

9) Hara, S., l. c.

lang der Drüsenschläuche, um dann nach Zerstörung der Muscularis mucosae in der Submucosa sich auszubreiten. Auch die Feststellung Christoffersens[1]), daß die Amöbendysenterie beim Menschen Ulzerationen hervorrufen kann, welche meist in den oberflächlichen Schichten der Mucosa entstehen, um sich nach und nach gegen die Muscularis mucosae hinab zu verbreiten, dürfte ihre Bestätigung im vorliegenden Falle finden. In der Muscularis konnten auch hier Amöben nicht vorgefunden werden, im Gegensatz zu den Beobachtungen von Melchior[2]).

Die von Kruse und Pasquale[3]) angegebenen Uebertragungsversuche auf Katzen wurden nach der dort beschriebenen Methode der intrarektalen Einspritzung ausgeführt, und zwar mit dem Erfolge, daß die eingespritzten, amöbenhaltigen Faeces bei diesen Tieren Ruhr auslösten und der Darm die ähnlichen Erscheinungen bot, wie wir dies beim Menschen vorfinden. Die Befunde stimmten hier mit den von Dopter[4]), Jürgens[5]), Christoffersen[6]), Izar[7]) und anderen Forschern mehr erzielten Ergebnissen überein. Damit ist auch der Beweis erbracht, daß die Amöben die Auslösung der Ruhr darstellten, und es ist den Anforderungen Kruses[8]), die er auch neuerdings zur exakten Diagnose der Amöbenruhr stellte, nachgekommen worden.

Ueber die Aetiologie des Falles ließen sich Anhaltspunkte in keiner Weise gewinnen, da von seiten der Angehörigen bestimmte Antworten nicht zu erlangen waren, auch von dem französischen Arzte keine Aufklärung zu erhalten war. Auf jeden Fall blieben die Erkrankungen vereinzelt und wurde kein weiterer Fall mehr beobachtet. (G. C.)

Nachdruck verboten.

Ueber das Wachstum von Bakterien auf ihren arteigenen und fremden Leibesbestandteilen.

[Aus dem k. k. Sero-therapeut. Institut in Wien (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf).]

Von Prof. Dr. **M. v. Eisler.**

Die in der Literatur angeführten Beobachtungen zeigen, daß die Anwesenheit verschiedener Mikroorganismen in demselben Kulturmedium sowohl einen hemmenden, als auch begünstigenden Einfluß auf deren Wachstum ausüben kann. Für derartige Wirkungen kommen nicht nur lebende oder abgetötete Bakterien, sondern auch gewisse Kulturfiltrate in Betracht, ferner erstreckt sich diese gegenseitige Beeinflussung des Wachstums nicht bloß auf fremde Arten, sondern auch auf die homologe Spezies.

1) Christoffersen, D. R., l. c.
2) Melchior, Ugeskr. f. Laeger. 1916. No. 36.
3) Kruse u. Pasquale, l. c.
4) Dopter, Ann. de l'Inst. Past. 1905. Juli.
5) Jürgens, l. c.
6) Christoffersen, D. R., l. c.
7) Izar, G., Studien über Amöbenenteritis. (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914. Beih. 2.)
8) Kruse, W., Die Ruhr im Krieg u. Frieden. Deutsch. med. Wochenschr. Jahrg. 41. 1915.

Für den Antagonismus kommen mehrere Umstände in Betracht, besonders aber Erschöpfung des Nährbodens und wachstumshemmende Stoffe. Diese können wieder verschiedener Art sein. Neben solchen, die eine schädliche Reaktionsänderung des Nährbodens bewirken oder flüchtiger Natur sind, wie das von Perdrix (1) in Milzbrandkulturen festgestellte Ammoniak, das sich durch Kochen des Nährsubstrates entfernen läßt, üben auch Stoffwechselprodukte der Bakterien einen hemmenden Einfluß aus. Sie wurden zuerst von Eijkman (2) studiert und werden von ihm folgendermaßen charakterisiert: Die Mikroorganismen bilden in Gelatine und Agar thermolabile, wachstumshemmende Stoffe, die diffusibel sind, Porzellankerzen nicht oder nur wenig passieren, gegen gewisse Chemikalien empfindlich sind. Die antagonistische Wirkung ist eine elektive nur insoweit, daß die arteigenen Bakterien stärker gehemmt werden als andere, namentlich auch verwandte Arten. Indes gibt es viele Ausnahmen, indem fremde Arten ebenso stark gehemmt werden, wie die eigene Art. Nach den Versuchen von Conradi und Kurpjuweit (3) bilden die Bakterien von der ersten Stunde ihres Wachstums an entwickelungshemmende Stoffe. Die Bildung der Hemmungsstoffe und die Intensität der Bakterienvermehrung halten gleichen Schritt. Diese antiseptischen Bakterienprodukte sind weder hitzebeständig, noch alkohollöslich, sie sind diffusibel durch Schilfmembranen, aber nicht durch Tonkerzen filtrierbar. Bact. coli wirkt hemmend gegen Coli, Typhus, Paratyphus. Auch Rahn (4) konnte in seinen diesbezüglichen Experimenten feststellen, daß von den Bakterien wachstumshemmende Stoffe gebildet werden. Neuerdings hat Nissl (5) Antagonismus von B. coli gegen Typhus und Dysenterie beobachtet.

Wachstumsbegünstigung, und zwar durch die eigenen Stoffwechselprodukte, zeigen Versuche von Buchner (6) für den Choleravibrio, der ein besonders üppiges Wachstum in einer sterilisierten Nährlösung fand, die schon als Choleranährboden gedient hatte, sowie von Carnot (7) über gutes Wachstum des Tuberkelbazillus auf tuberkulinhaltigen Nährböden. Beispiele für die wechselseitige Begünstigung bieten Beobachtungen von Turro (8), der üppiges Wachstum von Streptokokken in lebenden Cholera-, Milzbrand- und Pyocyaneus-Kulturen und in deren Filtraten feststellte, und von Korczynski (9) über Wachstumsförderung von Eiterkokken in Filtraten von Tuberkelbazillenkulturen. Auch der von einer Reihe von Autoren, wie Grassberger (10), Meunier (11), Cantani (12), Ghon und Preyß (14) beschriebene, begünstigende Einfluß verschiedener Bakterien, besonders des Staphylococcus, auf das Wachstum von Influenzabazillen ist hierherzuzählen.

Bei den angeführten Versuchen über Wachstumshemmung und Förderung wurde die Züchtung in den üblichen Nährmedien vorgenommen, so daß den Bakterien, abgesehen von dem Einflusse der betreffenden Zusätze, genügend Nährstoffe zur Verfügung standen. Bei den vorliegenden Versuchen habe ich von der Verwendung der üblichen Kulturmedien Abstand genommen und den Bakterien zur Ernährung nur ihre eigenen Leibessubstanzen dargeboten, in der Meinung, daß die Bakterien in ihren Leibern alle zum Wachstum der ihnen homologen oder verwandten Arten nötigen Stoffe enthalten, und sich bei Züchtung auf derartigen Nährböden auch eventuelle wachstumshemmende oder -fördernde Wirkungen, unbeeinflußt von der Anwesenheit anderer Nährstoffe, erkennen lassen. Zu allen diesen Versuchen wurde eine 3-proz. Agarlösung mit einem 0,5-proz. Gehalt von NaCl benutzt. Die Reaktion

war die übliche, schwach alkalische. Zu je 5 ccm dieses Agars wurden nach seiner Verflüssigung und Abkühlung auf 50° C abgemessene Mengen der verschiedenen Bakterien zugesetzt, und mit diesem Material Platten gegossen. Behufs Gewinnung der nötigen Bakterienmengen wurden 24-stündige Kulturen auf großen Agarflaschen mit je 25—35 ccm Kochsalzlösung abgeschwemmt, je nach der Dichte des Rasens. Die Abtötung der Bakterien erfolgte teils durch $1^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 56° C, teils durch $^1/_2$-stündiges Kochen. Als Zusatz zum Agar wurden die auf diese Weise gewonnenen, sterilen Bakterienaufschwemmungen verwendet; außerdem wurden Teile dieser Aufschwemmungen durch längere Zeit scharf zentrifugiert, so daß sich durch Abgießen von den festen Bakteriensedimenten eine ziemlich bakterienfreie, opaleszierende Flüssigkeit gewinnen ließ. Die Bakteriensedimente wurden hierauf wieder mit dem ursprünglichen Volumen Kochsalzlösung aufgenommen. Auch diese bakterienfreien Abgüsse und die Aufschwemmungen der Sedimente wurden dem Agar als Nährstoff hinzugefügt. Die Beimpfung der Platten geschah in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche in der Weise, daß je 1 Oese einer 24-stündigen Kultur in je 3 ccm Kochsalzlösung gleichmäßig verrieben wurde; mittels gleicher Pipetten wurde dann ein Tropfen dieser Bakterienaufschwemmungen auf die Platte gebracht und mit dem Spatel gut verteilt. Nur anfangs wurden in einigen Versuchen direkt mit der gefüllten Platinöse Impfstriche auf den Platten gemacht. Die Ablesung der Versuche erfolgte nach 24-stündigen, vielfach auch noch ein zweites Mal nach 48-stündigen Aufenthalt im Brutofen. Als Zusätze zum Agar kamen B. coli, typhi und Staphylococcus pyogenes aureus zur Verwendung; mit diesen 3 Bakterienarten wurden auch die Platten beimpft. Die Details, namentlich die Menge und Art der gemachten Bakterienzusätze, sind aus den Tabellen zu ersehen. Der Agar wurde entweder mit den in der früher beschriebenen Weise gewonnenen Bakterienaufschwemmungen, oder mit den aus ihnen durch Zentrifugieren erhaltenen Sedimenten und Abgüssen beschickt. Die Stärke des erfolgten Wachstums ist durch Zeichen wiedergegeben, wobei + spärliches, ++ mittelmäßiges, +++ gutes Wachstum bedeutet.

Die in den Tabellen angeführten Versuche haben für B. coli folgende Ergebnisse geliefert: Auf einer Coli-Aufschwemmung, die durch Erhitzen auf 56° sterilisiert worden war, konnte kein Wachstum festgestellt werden; auf 4 anderen Aufschwemmungen, von denen 2 auf 56° C, 2 auf 100° erwärmt worden waren, ließ sich in den meisten Versuchen ein spärliches Wachstum beobachten, ebenso auf Agar, der mit den aus diesen Aufschwemmungen durch Zentrifugieren gewonnenen Abgüssen versetzt war. Auf den mit Bakteriensedimenten beschickten Platten erfolgte keine Vermehrung. Im allgemeinen wächst also B. coli auf seinen eigenen Leibesbestandteilen nur kümmerlich.

Dagegen bieten 5 untersuchte Staphylokokkenaufschwemmungen — darunter wieder solche auf 56°, wie auch solche auf 100° C erhitzte —, ferner auch deren Abgüsse sehr gute Wachstumsbedingungen für B. coli. Auf den Sedimenten war die Entwickelung nur spärlich. Die mit Typhusaufschwemmungen beschickten Platten ließen regelmäßig nur spärliches Wachstum erkennen.

Staphylococcus aureus wuchs auf der ersten Coli-Aufschwemmung, auf der B. coli überhaupt nicht zur Entwickelung kam, zuerst noch mäßig bis spärlich, in späteren Versuchen gar nicht; auf

Coli

auf Coli			
[Datum]	Zusatz	Menge ccm	Resultat
XII.	Aufschw. 56° 29. XI.	3	0
XII.	dgl.	2	0
..	Aufschw. 56° 15. XII.	1	+
..	dgl.	2	+
..	„	1	0
I.	Aufschw. 56° 15. II.	1	+
	Abguß 56° 15. II.	1	+
	Aufschw. 100° 15. II.	1	+
	Abguß 100° 15. II.	1	+
II.	Abguß 100° 16. II.	1	0
	dgl.	3	+
II.	Abguß 56° 15. II.	1	?
II.	Abguß 100° 22. III.	2	+
III.	Aufschw. 100° 16. II.	2	+
	Abguß 100° 16. II.	2	+
	Sediment 100° 16. II.	2	0
III.	Abguß 100° 16. II.	2	++
	Sediment 100° 16. II.	2	0
III.	Abguß 100° 16. II.	2	++
	Sediment 100° 16. II.	2	0
	Abguß 100° 22. II.	2	++
IV.	Aufschw. 100° 16. II.	2	+
	Abguß 100° 16. II.	2	+
	Sediment 100° 16. II.	2	0?
IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+
	Abguß 56° 7. IV.	2	+
	Sediment 56° 7. IV.	2	0
IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+
	Abguß 56° 7. IV.	2	+
	Sediment 56° 7. IV.	2	0
V.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	++
	Abguß 56° 7. IV.	2	++
	Sediment 56° 7. IV.	2	0

auf Staphylococcus			
Datum	Zusatz	Menge ccm	Resultat
4. XII.	Aufschw. 56° 2. XII.	2	+++
9. XII.	dgl.	2	+++
	„	1	++
29. I.	„	2	+++
16. II.	Aufschw. 56° 15. II.	1	++
	Abguß 56° 15. II.	1	++
	Aufschw. 100° 15. II.	1	++
	Abguß 100° 15. II.	1	++
20. II.	Abguß 100° 16. II.	1	+++
	dgl.	3	+++
22. II.	„	1	++
24. II.	Abguß 100° 22. II.	2	+++
22. III.	Aufschw. 100° 16. II.	2	++
	Abguß 100° 16. II.	2	++
	Sediment 100° 16. II.	2	+
28. III.	Abguß 100° 16. II.	2	+++
	Sediment 100° 16. II.	2	?
31. III.	Abguß 100° 22. II.	2	+++
3. IV.	Aufschw. 100° 16. II.	2	+++
	Abguß 100° 16. II.	2	+++
	Sediment 100° 16. II.	2	+
10. IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+
23. IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+
15. V.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+

auf Typhus			
Datum	Zusatz	Menge ccm	Resultat
1. XII.	Aufschw. 56° 24. XI.	3	+
4. XII.	dgl.	2	+
9. XII.	„	1	+
	„	2	+
29. I.	„	2	++
16. II.	Abguß 56° 24. XI.	2	+

den anderen 4 Coli-Aufschwemmungen oder deren Abgüssen jedoch sehr gut. Auf den Sedimenten war auch die Entwickelung von Staphylococcus nur gering. Auch auf den mit Staphylococcus-Aufschwemmungen oder -Abgüssen beschickten Platten erfolgte sehr gutes Wachstum des Staphylococcus, also auch auf seinen eigenen Leibesprodukten. Spärlich war das Wachstum auf den Sedimenten. Ebenso gut, wie durch den Zusatz von Staphylococcus oder Coli, gelang die Kultivierung von Staphylococcus durch den Zusatz von Typhusaufschwemmung oder deren Abguß zum Agar.

Die Versuche über Züchtung des B. typhi auf Coli und Typhusaufschwemmung und deren Abgüssen ließen kein oder nur spärliches Wachstum feststellen, wobei zu bemerken ist, daß für die späteren Versuche, in denen geringes Wachstum erfolgte, die zur Beimischung der

Typhus

auf Coli				auf Staphylococcus				auf Typhus		
Datum	Zusatz	Menge ccm	Resultat	Datum	Zusatz	Menge ccm	Resultat	Datum	Zusatz	Menge ccm
16. II.	Aufschw. 56° 15. II.	1	0	16. II.	Aufschw. 56° 15. II.	1	++	25. XI.	Aufschw. 56° 24. XI.	3
	Abguß 56° 15. II.	1	0		Abguß 56° 15. II.	1	++	14. XII.	dgl.	1
	Aufschw. 100° 15. II.	1	0		Aufschw. 100° 15. II.	1	++	26. II.	Abguß 56° 24. XI.	2
	Abguß 100° 15. II.	1	0		Abguß 100° 15. II.	1	++	26. IV.	dgl.	2
20. II.	Abguß 100° 16. II.	1	0	20. II.	Abguß 100° 16. II.	1	+			
	dgl.	3	0		dgl.	3	++			
24. II.	Abguß 100° 22. II.	2	0	24. II.	Abguß 100° 22. II.	2	++			
12. IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+	12. IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	++			
	Abguß 56° 7. IV.	2	+		Abguß 56° 7. IV.	2	++			
	Sediment 56° 7. IV.	2	0		Sediment 56° 7. IV.	2	0			
	Abguß 100° 22. II.	2	+	26. IV.	Abguß 56° 7. IV.	2	+			
26. IV.	Abguß 56° 7. IV.	2	+		Sediment 56° 7. IV.	2	0			
	Sediment 56° 7. IV.	2	0							
	Abguß 100° 16. II.	2	+							

Platten verwendete Typhusaufschwemmung etwas dichter war als die in den früheren Versuchen gebrauchte oder die von B. coli und Staphylococcus. Gut wuchs B. typhi — auch in den ersten Versuchen mit weniger dichter Aussaat — auf Staphylococcus-Produkten; auf den Sedimenten von Coli und Staphylococcus blieb die Entwickelung wieder aus.

Aus den angeführten Versuchen geht also hervor, daß Staphylococcus aureus auf Aufschwemmungen und Abgüssen aller drei Bakterienarten fast gleichmäßig gut wächst; B. coli auf Typhus und Coli meistens nur spärlich, auf Staphylococcus dagegen ebenfalls üppig wächst. Dasselbe wie für B. coli gilt auch für B. typhi: auf Coli und Typhus fehlendes oder nur kümmerliches Wachstum, auf Staphylococcus gute Entwickelung. Bloße Dichtigkeitsunterschiede in den Aufschwemmungen können für dieses Verhalten nicht verantwortlich gemacht werden, denn abgesehen davon, daß solche nach Möglichkeit ausgeglichen wurden, gedieh ja Staphylococcus auf denselben Aufschwemmungen von Coli und Typhus, die diesen beiden Arten nur kümmerliche Entwickelung gewährten, sehr gut, ja es wurde sogar noch mit wesentlich kleineren Mengen, als die in den Versuchen mit Coli und Typhus verwendeten, für Staphylococcus Wachstum erzielt. Die Züchtung der drei Bakterienarten gelang ebenso gut, wenn dem Agar als Nährmaterial die vollen Bakterienaufschwemmungen oder nur die durch Zentrifugieren gewonnenen klaren Abgüsse, die zahlreiche Stoffe der Bakterienleiber gelöst enthalten, zugesetzt wurden. Aus diesem Grunde kann eine wachstumshemmende Wirkung der Bakterien ausgeschlossen werden. Wurde dem Agar das nach dem Zentrifugieren resultierende Bakteriensediment hinzugefügt, so war regelmäßig kein oder nur kümmerliches Wachstum festzustellen, auch für Staphylococcus. Aus dem erwähnten Verhalten von vollen Aufschwemmungen und deren Abgüssen kann für das schlechte Wachstum auf den Sedimenten nicht eine Hemmung dieser angenommen werden, sondern es muß geschlossen

Staphylococcus

auf Coli

atum	Zusatz	Menge ccm	Resultat
. XI.	Aufschw. 56° 29. XI.	3	++
. XII.	dgl.	2	+
. XII.	"	2	0
. XII.	"	1	0
	"	2	0
. XII.	"	0,5	+
. XII.	Aufschw. 56° 15. XII.	1	+++
	dgl.	0,5	++
	"	0,2	+
. XII.	"	1	+++
	"	0,2	+
. I.	"	1	++
	"	0,5	+
	"	0,2	+
. I.	"	2	++
	"	1	+
. I.	"	1	++
. II.	Aufschw. 56° 15. II.	1	+++
	Abguß 56° 15. II.	1	+++
	Aufschw. 100° 15. II.	1	+++
	Abguß 100° 15. II.	1	+++
. II.	Abguß 100° 16. II.	1	+++
. II.	Abguß 100° 15. II.	1	+++
. II.	Abguß 100° 22. II.	2	+++
. III.	Abguß 100° 22. II.	2	+++
. III.	Aufschw. 56° 15. II.	2	+++
	Abguß 56° 15. II.	2	+++
	Aufschw. 100° 16. II.	2	+++
	Abguß 100° 16. II.	2	+++
. III.	Aufschw. 56° 15. II.	2	+++
	Abguß 56° 15. II.	2	+++
	Sediment 56° 15. II.	2	0
. III.	Aufschw. 100° 16. II.	2	+++
	Abguß 100° 16. II.	2	+++
	Sediment 100° 16. II.	2	+
. III.	Abguß 100° 16. II.	2	+++
	Sediment 100° 16. II.	2	+
. IV.	Aufschw. 100° 16. II.	2	+++
	Abguß 100° 16. II.	2	+++
	Sediment 100° 16. II.	2	+
. IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+
. IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+
. V.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+

auf Staphylococcus

Datum	Zusatz	Menge ccm	Resultat
4. XII.	Aufschw. 56° 2. XII.	2	+++
5. XII.	dgl.	2	+++
9. XII.	"	1	+++
	"	2	+++
23. I.	"	1	+
	"	0,5	+ ?
16. II.	Aufschw. 56° 15. II.	1	+++
	Abguß 56° 15. II.	1	+++
	Aufschw. 100° 15. II.	1	+++
	Abguß 100° 15. II.	1	+++
20. II.	Abguß 100° 16. II.	1	+++
22. II.	Abguß 100° 15. II.	1	+++
24. II.	Abguß 100° 22. II.	2	+++
2. III.	dgl.	2	+++
5. III.	Aufschw. 56° 15. II.	2	+++
16. III.	dgl.	2	+++
17. III.	Abguß 56° 15. II.	2	+++
	Sediment 56° 15. II.	2	+
	Abguß 100° 16. II.	2	+++
	Sediment 100° 16. II.	2	+
28. III.	Abguß 100° 16. II.	2	+++
	Sediment 100° 16. II.	2	+
3. IV.	Aufschw. 100° 16. II.	2	+++
	Abguß 100° 16. II.	2	+++
	Sediment 100° 16. II.	2	+
10. IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+
23. IV.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+
15. V.	Aufschw. 56° 7. IV.	2	+++
	Abguß 56° 7. IV.	2	+++
	Sediment 56° 7. IV.	2	+

auf Typhus

Datum	Zusatz	Menge ccm	Resultat
30. XI.	Aufschw. 56° 24. XI.	3	+++
4. XII.	dgl.	2	+++
9. XII.	"	2	+++
22. I.	"	2	+++
	"	1	++
29. I.	"	2	+++
26. II.	Abguß 56° 24. XI.	2	+++

werden, daß mit der durch Zentrifugieren entfernten Suspensionsflüssigkeit auch die Mehrzahl der Nährstoffe weggenommen wurde, so daß einfach Nährstoffmangel für die fehlende oder schlechte Entwickelung auf den mit Sedimenten beschickten Platten verantwortlich ist. Ein Unterschied zwischen den auf 56° C erwärmten oder gekochten Aufschwemmungen konnte nicht festgestellt werden. Beide eigneten sich gleich gut als Nährmittel. Die wachstumshemmenden Stoffe der Bakterien werden ja, nach den früher erwähnten Untersuchungen, schon durch Erwärmen auf 56° C zerstört.

Bemerkenswert ist, daß der Staphylococcus auf seinen eigenen Leibesbestandteilen mindestens ebenso gut wächst wie auf fremden (Coli und Typhus), während B. coli und typhi auf Staphylococcus viel besser als auf dem homologen oder verwandten Nährboden gedeihen. Für dieses Verhalten könnten sowohl thermostabile Hemmungsstoffe, als auch die mangelnde Fähigkeit, die Nährstoffe auszunützen, in Betracht kommen. Zur Entscheidung der ersteren Möglichkeit habe ich einige Versuche angestellt, bei denen zu gewöhnlichem Fleischwasseragar verschiedene Aufschwemmungen von Staphylococcus und Coli zugesetzt und die betreffenden Platten mit dem homologen Stamm beimpft wurden. Eine Hemmung gegenüber Kontrollplatten ließ sich auf diese Weise nicht feststellen. Nährstoffmangel kann auch nicht in Betracht kommen, da die Bakterienaufschwemmungen von Coli und Staphylokokken, wie bereits hervorgehoben wurde, annähernd gleich dicht waren. In zwei derartigen Aufschwemmungen wurde übrigens auch der N-Gehalt nach Kjeldahl bestimmt und ergab fast gleiche Werte, nämlich für je 0,4 ccm Ausgangsmaterial bei Coli 2,492 mg, bei Staphylococcus 2,275 mg N. Ein Fehlen von nicht N-haltigen Stoffen kann wohl auch ausgeschlossen werden, da ja gerade die homologen oder nahe verwandten Bakterienaufschwemmungen alle zum Aufbau und Wachstum erforderlichen Stoffe enthalten müssen.

Es ist daher möglicherweise an dem schlechten oder fehlenden Wachstum von B. coli und typhi auf den homologen oder verwandten Bakterienprodukten die mangelnde Ausnutzungsfähigkeit der vorhandenen Nährstoffe schuld, die vielleicht wieder auf das Fehlen passender Fermente zurückzuführen ist. Jedenfalls beweisen die angeführten Versuche, daß die Bakterien in ihren Leibern mit Wasser extrahierbare Stoffe enthalten, die sowohl der eigenen als auch fremden Arten mehr oder weniger gutes Wachstum ermöglichen. Wenn man berücksichtigt, daß die Mengen der dem Agar zugesetzten Bakterienprodukte sehr geringe waren, so kann dieser Nährboden sogar als sehr geeignet bezeichnet werden. Auf dem in gewöhnlicher Weise mit Fleischwasser bereiteten Agar war das Wachstum allerdings üppiger, als auf den beschriebenen Nährböden; diese Ueberlegenheit beruht jedoch nur auf quantitativen Unterschieden. Die Bestimmung des N-Gehaltes für Bouillon und Bakterienlösungen (durch Zentrifugieren gewonnene Abgüsse) ergab nämlich einen ungefähr 3mal so großen Wert für die erstere. Wurden nun zu dem mit NaCl-Lösung bereiteten Agar dem ermittelten N-Gehalt entsprechende Mengen von Bakterienstoffen oder Bouillon zugesetzt, so war auch die Intensität des Wachstums auf beiden Nährböden gleich.

Die auf den obigen Nährböden gezüchteten Bakterien

unterscheiden sich weder bezüglich der Kolonienform, noch der Gestalt und Färbbarkeit der einzelnen Individuen irgendwie von den auf gewöhnlichem Nähragar kultivierten. Untersucht wurden in dieser Richtung Kulturen von B. coli auf Staphylococcus und Typhus, sowie Kulturen von Staphylococcus auf Staphylococcus und Coli, endlich von Typhus auf Staphylococcus.

Auch die Agglutinierbarkeit von Typhusbakterien, die auf Staphylokokkenagar gezüchtet worden waren, wurde geprüft, und zwar mit einem Kaninchen- und einem Pferdeimmunserum; zur Kontrolle wurde die Agglutination mit einer gleich alten und gleich dichten Aufschwemmung von auf gewöhnlichem Agar gewachsenen Typhusbakterien vorgenommen. Die Titergrenze wurde für beide Aufschwemmungen bei denselben Verdünnungen erreicht bei Ablesung nach 2-stündigem Aufenthalt im Brutschrank und weiteren 20 Stunden im Zimmer. Innerhalb der ersten 2 Stunden im Brutschrank trat aber die Ausflockung in der Staphylokokken-Typhusaufschwemmung rascher ein, als in der Kontrollaufschwemmung.

Literatur.

1) Perdrix, Ann. Pasteur. 1888. p. 354.
2) Eijkman, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 37 u. 41.
3) Conradi u. Kurpjuweit, München. med. Wochenschr. 1905. No. 37.
4) Rahn, Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 16. 1906.
5) Nissl, Deutsch. med. Wochenschr. 1916.
6) Buchner, München. ärztl. Intelligenzbl. 1885.
7) Carnot, Compt. rend. Soc. biol. 1898.
8) Turro, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 17. 1895.
9) Korczynski, Wien. klin. Wochenschr. 1905.
10) Grassberger, Wien. klin. Wochenschr. 1897.
11) Meunier, La Sem. méd. 1898.
12) Cantani, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 28. 1900.
13) Ghon u. Preyß, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 32. 1902.
14) Luerssen, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. 1904.

(G. C.)

Zur Züchtung der Typhus- und Paratyphusbazillen aus Blut.

[Aus dem bakteriologischen Laboratorium des beratenden Hygienikers einer Armee.]

Von cand. biochem. **Traugott Baumgärtel.**

Es ist vielfach in der Literatur [Hohlweg[1]), Rhein[2]), Goldscheider und Kroner[3]), Scriba[4]), Grundmann[5]), Hecker und Hirsch[6]), Zinsser und Kathe[7]) Schwarz[8]), Jacob[9]), Fejes[10]),

1) Hohlweg, München. med. Wochenschr. 1915. No. 16.
2) Rhein, München. med. Wochenschr. 1915. No. 22.
3) Goldscheider u. Kroner, Berlin. klin. Wochenschr. 1915. No. 36—38.
4) Scriba, Münch. med. Wochenschr. 1915. No. 22.
5) Grundmann, Berlin. klin. Wochenschr. 1915. No. 42.
6) Hecker u. Hirsch, Med. Klin. 1915. No. 38.
7) Zinsser u. Kathe, Med. Klin. 1916. No. 22.
8) Schwarz. München. med. Wochenschr. 1916. No. 20.
9) Jacob, München. med. Wochenschr. 1916. No. 17.
10) Fejes, Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 14.

Walko[1]), Schott[2]), Kaub[3]), Fürst[4]), Seligmann[5]), Reckzeh[6]), Seiffert[7]) usw.] hervorgehoben worden, daß der Nachweis der Typhusbazillen im Blut nach Durchführung und unter dem Einfluß der Typhusschutzimpfung nicht so oft gelingt, wie eigentlich nach dem Krankheitsbilde zu erwarten wäre. Diese Beobachtung konnte hier an der Hand einer größeren Anzahl nach dem Conradi[8])-Kayserschen[9]) Gallenanreicherungsverfahren untersuchter Blutproben klinisch verdächtiger Fälle bestätigt werden.

Wie bereits Kayser[10]), so hat uns neuerdings Seiffert[11]), um den Bazillennachweis zu erhöhen, vorgeschlagen, „die Galle nach Anreicherung bei 37° nicht nur einmal, sondern etwa dreimal in eintägigen Zwischenräumen", also nach 24-, 48- und 72-stündiger Anreicherungszeit, auf Nährböden auszustreichen. Die Erprobung dieses Verfahrens ergab, wie auch anderweitig[12]) mitgeteilt wird, tatsächlich in einer größeren Zahl von Fällen, bei denen die erste Platte steril geblieben war, ein positives Ergebnis beim zweiten oder dritten Ausstrich, so daß sich das Durchschnittsergebnis um etwa 13 Proz. erhöhte. Trotzdem blieb immer noch eine ziemlich beträchtliche Zahl klinisch sicherer Fälle von Typhus und Paratyphus übrig (ca. 40 Proz.), bei denen auch dieses Verfahren noch nicht zum Ziele führte.

Es liegt nahe, diese Mißerfolge einerseits auf eine Schädigung der Bazillen infolge der durch die Impfung erworbenen Schutzstoffe und anderseits vielleicht auch auf eine weitere hemmende Beeinflussung ihres Wachstums infolge der den üblichen Nährböden (Endo, Conradi-Drigalski usw.) — zur Unterscheidung der verschiedenartigen Kleinwesen — beigegebenen Zusätze wie Farbstoffe und Salze zurückzuführen, die an sich Keimgifte darstellen. Ausgehend von dieser Erwägung wurde versucht, die Züchtungsschwierigkeiten durch Anwendung des wesentlich aus unschädlichen Stoffen zusammengesetzen Nähragars zu beheben. Zu diesem Zweck wurden je 5 ccm Blutgalle bei klinisch sicheren sowie serologisch verdächtigen Fällen, nachdem 3-maliger Ausstrich auf Endoboden negativ ausgefallen war, mit 10 ccm verflüssigtem und auf 40° abgekühltem 3-proz. Nähragar, wie bereits Curschmann[13]) empfahl, zu Platten gegossen.

Die auf diese Weise erhaltene Blutgallenagarplatte entspricht somit im Prinzip sowohl der von Castellani[14]) und Schottmüller[15]) vor-

---

1) Walko, München. med. Wochenschr. 1916. No. 41.
2) Schott, München. med. Wochenschr. 1916. No. 44.
3) Kaub, München. med. Wochenschr. 1916. No. 36 u. 37.
4) Fürst, München. med. Wochenschr. 1916, No. 55.
5) Seligmann, München. med. Wochenschr. 1915. No. 29.
6) Reckzeh, Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 3.
7) Seiffert, Beiträge zur Klinik der Infektionskrh. u. zur Immunitätsforsch. Bd. 5. 1916. Heft 2.
8) Conradi, Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 2; München. med. Wochenschrift. 1916. No. 34 u. 49.
9) Kayser, München. med. Wochenschr. 1906. No. 17 u. 40.
10) Kayser, München. med. Wochenschr. 1907. S. 1078.
11) Seiffert, l. c.
12) Heim, Lehrbuch der Bakteriologie. 1911. S. 358; Kolle u. Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 1916. S. 313; Marx, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. 1914. S. 69; Kalthoff, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. 1917. S. 145.
13) Curschmann, Der Unterleibstyphus. 1913. S. 422.
14) Castellani, La settimana med. 1899. No. 3.
15) Schottmüller, München. med. Wochenschr. 1902. S. 1561.

geschlagenen Blutverdünnungsmethode, als auch dem von Conradi[1]) eingeführten und von Kayser[2]) verbesserten Gallenanreicherungsverfahren; als Nährboden ähnelt sie dem von Schüffner[3]) angewendeten, von Stefansky[4]) vereinfachten Gallenagar. Während Castellani[5]) und Schottmüller[6]) von dem frisch entnommenen Blut bzw. nach Verdünnung desselben mit Bouillon ohne 24-stündige Anreicherung Agarplatten verfertigen, Conradi[7]) und Kayser[8]) lediglich Gallenanreicherung mit nachfolgender Ausstrichmethode anwenden, und Schüffner[9]) wie Stefansky[10]) den vor Beimpfung verflüssigten Nährboden ohne Anreicherung nur zu Platten verarbeiten, bietet das Blutgallenagarplattenverfahren sowohl die Möglichkeit der Anreicherung als auch die der Verarbeitung nach der Ausstrich- oder Plattenmethode.

Wie aus weiteren Untersuchungen hervorgeht, ist bei der Anwendung des Plattenverfahrens auch die Verarbeitung des durch zu geringen Gallenzusatz etwa gebildeten Blutkuchens zu bewerten. Es zeigte sich nämlich, daß die bei der üblichen Ausstrichmethode verarbeiteten oberen Schichten des Gallenröhrchens keimfrei sein können, während der Ausstrich des abgeheberten Bodensatzes eine Reinkultur liefert. Dabei machte sich auch der bereits erwähnte, hemmende Einfluß des Nährbodens insofern geltend, als der Ausstrich des Bodensatzes auf Endo-Boden steril blieb, während sich auf der Agarplatte zahlreiche Kolonien entwickelt hatten. Um eine die Nachweisbarkeit der Bazillen herabmindernde Bodensatzbildung im Gallenröhrchen zu vermeiden, ist nach angestellten Titrierungsversuchen ein Blutverdünnungsverhältnis von mindestens 2:1 erforderlich.

Mittels des beschriebenen Plattenverfahrens gelang der Nachweis der Krankheitserreger in 24 von sämtlichen Fällen, bei denen die Ausstrichmethode nach 24-, 48- und 72-stündiger Anreicherungszeit, wie bereits erwähnt, versagte. Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37° zeigte in diesen Fällen die ursprünglich glatte und glänzende Plattenoberfläche ein mehr oder weniger mattes Aussehen, hervorgerufen durch kleinste farblose Kolonien, die sich nach Ueberimpfung auf Endo-Boden als Reinkultur erwiesen. Die auf diese Weise gezüchteten Stämme zeigten auf den üblichen Nährböden (Kartoffel, Milch, Gelatine, Agar, Bouillon, Lackmusmolke, Neutralrot-, Dextrose-, Mannit- und Maltoseagar, sowie in Barsiekow-Lösungen) ein typisches Verhalten, charakteristische Beweglichkeit und vereinzelt Fadenbildung[11]); sie waren dagegen in der ersten Reinkultur zu ca. 50 Proz. schwer agglutinabel[12]). Die Agglutinabilität konnte durch wiederholte Agarpassagen sowie mittels des 55°-Verfahrens[13]) gesteigert werden.

1) Conradi, Deutsch. med. Wochenschr. 1906. No. 2.
2) Kayser, München. med. Wochenschr. 1906, S. 823 u. 1953.
3) Schüffner, München. med. Wochenschr. 1907. S. 1722.
4) Stefansky, Med. Klin. 1908. No. 26.
5) Nach Castellani 5—6 ccm Blut + 300 ccm Bouillon + Agar.
6) Schottmüller, 2—3 ccm Blut + 6 ccm verflüssigten Agar.
7) Conradi, 2 ccm Blut + 10 ccm Galle.
8) Kayser, 2,5 ccm Blut + 5 ccm Galle.
9) Schüffner, 1,5 ccm Blut + 15 ccm des verflüssigtem Nährbodens: Bouillon + Galle āā + 2 Proz. Agar + 1,5 Proz. Gelatine + 1 Proz. Pepton + 1 Proz. Nutrose + 1 Proz. Dextrose + 0,5 Proz. Kochsalz.
10) Stefansky, 3 ccm Blut + 15 ccm des Nährbodens: Bouillon + Galle āā + 2 Proz. Agar + 1 Proz. Pepton + 0,5 Proz. Kochsalz.
11) Fadenbildung wurde auch bei Paratyphus A beobachtet.
12) Auch Nobel, Wien. klin. Wochenschr. 1916. No. 5, züchtete wiederholt innable Typhusstämme aus dem Blute typhuskranker Geimpfter.
Venema, München. med. Wochenschr. 1917. No. 15.

Durch Anwendung sowohl des Ausstrich- als auch des Plattenverfahrens gelang der Bazillennachweis in ca. 5 Proz. der insgesamt untersuchten Blutproben und in ca. 75 Proz. der klinisch, serologisch oder anderweitig bakteriologisch (Stuhl und Harn) sichergestellten Fälle. Die nachstehende Zusammenstellung zeigt, daß mittels Gallenausstrichs auf Endo-Boden die Bazillen in ca. 60 Proz. der Fälle und zwar im ersten Ausstrich zu 47 Proz., im zweiten zu 9 Proz. und im dritten zu 4 Proz. nachgewiesen werden konnten. Mittels Blutgallenagarplatte wurde die Nachweisbarkeit um 15 Proz. erhöht.

		Ty	A	B	insges.	in Proz.
Anreicherungszeit in Stdn.:	24	23	42	9	74	**47**
	48	7	8	—	15	**9**
	72	4	3	—	7	**4**
insgesamt:		34	53	9	96	**60**
Blutplatte:		14	10	—	24	**15**
ingesamt:		48	63	9	120	**75**

Da bei jedem Fall, von welchem Blut zur bakteriologischen Untersuchung auf Typhus- und Paratyphusbazillen eingeht, auch gleichzeitig die Gruber-Widalsche Serumreaktion ausgestellt wird, konnte untersucht werden, ob sich etwa irgendwelche Beziehungen zwischen der Verzögerung des Bazillennachweises aus Blut einerseits und der Höhe des Agglutinationstiters des Serums anderseits feststellen ließen.

In der folgenden Zusammenstellung, welche die Typhusfälle umfaßt, ist unberücksichtigt geblieben, ob es sich um Impf- oder Infektions-Widal handelt. Die letzte Impfung war durchschnittlich 4—6 Monate vor Erkrankung.

		Widalsche Reaktion auf Typhus:												Sa.	in Proz.
		—	50	100	200	400	600	900	1600	2000	3000	4000	6000		
Anreicherungszeit in Stdn.:	24	1	7	1	5	6	2	1	—	—	—	—	—	23	**48**
	48	4	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	7	**15**
	72	2	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	--	4	**8**
insgesamt:		7	8	2	5	6	2	3	1	—	—	—	—	34	**71**
Blutplatte:		6	—	—	—	—	—	—	2	1	2	1	2	14	**29**
insgesamt:		13	8	2	5	6	2	3	3	1	2	1	2	48	**100**

Beim Vergleich der Zahl der positiven Befunde mit dem jeweilig entsprechenden Widal ergibt sich, daß der Nachweis der Typhusbazillen sowohl bei gänzlich negativem als auch bei hohem Widal erheblich erschwert ist. Trotz negativen Widals gelang die Züchtung der Bazillen im ersten Ausstrich nur in 2 Proz., im zweiten dagegen in 8 Proz., im dritten in 4 Proz. und mittels Plattenverfahren in 13 Proz. der positiven Befunde. Bei hohem Widal versagte die Ausstrichmethode in 98 Proz., während die Blutgallenagarplatte noch in 16 Proz. ein positives Ergebnis lieferte.

In der nachstehenden Zusammenstellung der Paratyphusfälle ist bemerkenswert, daß bei den 8 im zweiten, den 3 im dritten Ausstrich

ebenso wie bei den mit gänzlich negativem Widal mittels Blutgallenagarplatte nachgewiesenen Paratyphen A auch der Typhus-Widal — trotz nur wenige Monate (vereinzelt 6—8 Wochen) vorhergegangener Typhusimpfung — negativ war. Bei hohem Widal versagte auch hier der direkte Ausstrich auf Endo, während durch Anwendung des Plattenverfahrens die Paratyphusbazillen noch in 13 Proz. nachgewiesen werden konnten.

		Widalsche Reaktion auf Paratyphus:																		Sa.		in Proz.
		—		50		100		200		400		600		800		1200		2000				
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
Anreicherungszeit in Stdn:	24	30	5	4	2	2	1	4	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	42	9	71
	48	2	—	—	—	1	—	1	—	3	—	1	—	—	—	—	—	—	—	8	—	11
	72	1	—	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	4
insgesamt:		33	5	4	2	4	1	5	1	5	—	2	—	—	—	—	—	—	—	53	9	86
Blutplatte:		1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	3	—	5	—	10	—	14
insgesamt:		34	5	4	2	4	1	5	1	5	—	2	—	1	—	3	—	5	—	63	9	100

Vergleicht man in den beiden Zusammenstellungen die Zahlen der nachgewiesenen Typhen und Paratyphen und zwar in bezug auf die zur Züchtbarkeit erforderliche Anreicherungszeit und die Art der Züchtung mittels Ausstrich- oder Plattenmethode, so ist die verzögerte Nachweisbarkeit der Typhusbazillen deutlich zu erkennen. Während der Paratyphus im ersten Ausstrich zu 71 Proz. nachgewiesen werden konnte, gelang die Züchtung der Typhusbazillen nur in 48 Proz. Ferner ergab der zweite und dritte Ausstrich für Typhus ein positives Ergebnis von 15 bzw. 8 Proz., dagegen für Paratyphus nur ein solches von 11 bzw. 4 Proz. Mittels Blutgallenagarplatte gelang der Typhusbazillennachweis in 29 Proz., der des Paratyphus in 14 Proz. der positiven Befunde. Die Verzögerung des Bazillennachweises trotz völlig negativen Widals — bei Typhus um 25 Proz. und Paratyphus um 6 Proz. — kann in Anbetracht der kurz vorhergegangenen Typhusimpfung sowohl auf die damit erworbenen Schutzstoffe, vielleicht aber auch auf Hemmungsstoffe zurückzuführen sein, die im Laufe der Krankheit entstanden und mit der Gruber-Widalschen Serumreaktion nicht nachweisbar sind.

Zusammenfassung.

1) Durch die Typhusschutzimpfung wird sowohl eine zahlenmäßige Herabminderung als auch eine zeitliche Verzögerung des Typhusbazillennachweises verursacht.

2) Die Züchtbarkeit der Paratyphus A-Bazillen kann möglicherweise

durch die mit einer nicht allzulange vorhergegangenen Typhusschutzimpfung erworbenen Schutzstoffe zeitlich verzögert werden.

3) Die Nachweisbarkeit sowohl der Typhus- als auch der Paratyphusbazillen sinkt zwar, gelingt aber noch mit steigendem Agglutiningehalt des Serums.

4) Zur Erhöhung des Bazillennachweises empfiehlt sich einerseits eine wiederholte Verarbeitung der angereicherten Blutgalle nach der Ausstrichmethode als auch die Herstellung von Blutgallenagarplatten.

5) Ein Vergleich der mittels dieser beiden Verfahren erzielten bakteriologischen Befunde mit den serologischen nach Gruber-Widal stellt die Eindeutigkeit der Agglutinationsreaktion des Serums als „Schutzstofftitrierungsmethode" in Zweifel.

Anmerkung bei der Korrektur.

Die bis zur Drucklegung dieser Arbeit weiterhin an einem umfangreichen Versuchsmaterial angestellten Untersuchungen haben die hier mitgeteilten Befunde völlig bestätigt. Ganz besonders gilt dies für die Züchtungsergebnisse während einer hier beobachteten Typhusepidemie, deren Verlauf um so beachtenswerter erscheint, als die Krankheitsfälle einerseits einer ungeimpften Zivilbevölkerung, andererseits einer mehrfach typhusschutzgeimpften Truppe entstammen und schließlich auch Typhusimpflinge betreffen, bei denen die Impfung innerhalb der Inkubationszeit vorgenommen wurde. Bei diesen Untersuchungen ergab sich eine zeitliche Verzögerung und zahlenmäßige Herabminderung des Bazillennachweises lediglich bei den typhusschutzgeimpften, während bei den ungeimpften Fällen die beim ersten Temperaturanstieg angelegte Blutgallekultur keinerlei Züchtungsschwierigkeiten aufwies. Auch die in der vorliegenden Arbeit angedeutete Beeinflussung des Paratyphus A-Bazillennachweises durch die Typhusschutzimpfung konnte an größerem Untersuchungsmaterial bestätigt und sogar eine solche für den dem Bact. typhi biologisch weniger nahestehenden Paratyphus B ermittelt werden. [Vgl. hierzu Tr. Baumgärtel, Ueber den Einfluß der Typhusschutzimpfung auf die Züchtbarkeit der Paratyphusbazillen aus Blut. (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. experim. Ther. Im Druck).] (G. C.)

Inhalt.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 81. Heft 4/5.
Ausgegeben am .31 Mai 1918.

Nachdruck verboten.

Ein Beitrag zur Kenntnis typhusähnlicher Bakterien.

[Aus der Bakteriologischen Abteilung des Kaiserlichen Gesundheitsamtes (Direktor Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. Haendel).]

Von Dr W. **Böing** und Dr. K. W. **Jötten**,
wissenschaftlichen Hilfsarbeitern im Kaiserlichen Gesundheitsamt.

Bei der Untersuchung einer größeren Anzahl von Typhusstühlen und Urinen, welche alle aus einem Krankenhaus stammten, hatte der eine von uns in mehreren Fällen Stämme herausgezüchtet, welche sich kulturell auf den damals herangezogenen Nährböden (Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon, gewöhnlicher Agar, Neutralrot-, Drigalski- und Endo-Agar) und bei der Prüfung mittels der Agglutination wie Typhuskulturen verhielten, aber vollständig unbeweglich waren. Die Stämme wuchsen auf Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon und Neutralrotagar ohne Gasbildung, in Lackmusmolke ohne Trübung mit leichter Rötung. Auf gewöhnlichem und Drigalski-Agar waren die einzelnen Kolonien zart und glashell, dagegen konnte auf Endo-Agar eine leichte Rötung der einzelnen Kolonien, in ähnlicher Weise wie bei dem Typhus Washington, beobachtet werden. Von einem Typhus-Esel-Immunserum mit dem Titer 1:6400 waren sie nach ihrer Isolierung bis zur Titergrenze beeinflußt worden. Da die Stämme auch bei weiterer Beobachtung unverändert unbeweglich blieben, waren 3 von ihnen dem Kaiserlichen Gesundheitsamte zur näheren Prüfung zugesandt worden. Die übermittelten Kulturen trugen die Bezeichnung St. I. 1284, Ciet. 1819 und St. II. 1774.

Von den Stämmen stammte St. I. 1284 aus dem Stuhle eines Typhuspatienten, bei welchem zuvor im Urin gut bewegliche Typhusbazillen festgestellt waren. Der Stamm Ciet. 1819 stammte ebenfalls aus dem Stuhle eines Typhuskranken.

St. II. 1774 war aus den Fäzes eines Typhusbazillenträgers gezüchtet, bei welchem bereits seit über Jahresfrist regelmäßig gut bewegliche Typhusbazillen nachzuweisen waren. Nur bei einer Untersuchung war der unbewegliche Stamm herausgezüchtet worden.

Bei der ersten, im Amte vorgenommenen Prüfung wuchsen alle 3 Stämme auf gewöhnlichem Agar in runden, hellen und durchsichtigen Kolonien wie echte Typhusbazillen, ebenso auf Drigalski-Lackmusplatten klar und durchsichtig. Auf dem Endo-Fuchsinagar wuchs St. II durchaus typisch, während von den beiden anderen Stämmen die Kolonien einen leichten rötlichen Farbton annahmen.

Auch auf Neutralrotagar wuchsen alle 3 Keime typisch wie Typhusbazillen. Alle 3 Stämme waren unbewegliche, kurze, etwa 1—3 μ lange Stäbchen mit abgerundeten Enden; in älteren Kulturen konnten auch längere Fäden beobachtet werden. Sie waren mit Anilinfarben gut färbbar, dabei alle 3 gramnegativ.

Bei der serologischen Prüfung mit einem Typhus-Pferde-Immunserum mit dem Titer 1:50000 wurden der Stamm St. I und Ciet. bis zur Verdünnung 1:12800, St. II bis zum Endtiter agglutiniert. Mit den Immunseren (Esel) von Paratyphus, Gärtner und den 3 Ruhrkeimen gleichzeitig angestellte Agglutinationsprüfungen ließen bei jedem dieser 3 fraglichen Stämme fast gar keine oder aber wesentlich hinter den Typhuswerten zurückbleibende Agglutinationsausschläge erkennen (siehe Tab. I).

Tabelle I.

Stamm	Typhus Pferde-Serum (1:50000)	Paratyphus A Esel-Serum (1:4000)	Paraty. B Esel-Serum (1:10000)	Gärtner Esel-Serum (1:5000)	Shiga-Ruhr-Es.-Serum (1:10000)	Y-Ruhr-Esel-Serum (1:10000)	Flexner-Ruhr-Esel-Serum (1:1000)
St. I	1:12800 +	1:100 +	1:100 +	1:100 +	1:50 ?	1:200 +	1:200 +
Ciet.	1:12800 +	1:100 +	1:50 +	1:50 +	–	1:100 +	1:100 +
St. II	Endtiter	1:50 +	—	1:50 +	—	1:50 +	1:100 +
Kontr. St. I	—						
Kontr. Ciet.	—						
Kontr. St. II	—						

Hatten sich bereits bei dem Wachstum auf Endo-Platten kleinere Unterschiede zwischen den Stämmen St. I und Ciet. einerseits und St. II andererseits ergeben, so traten noch deutlichere Verschiedenheiten im kulturellen Verhalten auf der bunten Reihe zutage. Wie aus Tab. II ersichtlich ist, zeigt auch St. II durchweg typisches Verhalten wie Typhusbazillen. Dagegen waren bei St. I und Ciet. Abweichungen festzustellen insofern, als nämlich die Loeffler I (alkal. Malachitgrün-Nutrose-Trauben-

Tabelle II.
Wachstumsprüfung auf der sogenannten bunten Reihe.

Stamm	Loeffler I	Loeffler II	Barsiekow I	Barsiekow II	Hetsch	Milch	Lackmusmolke	Neutralrotagar	Traub.-zuckerbouillon	Milch-zucke-bouill
St II	Gerinnung, über dem Gerinnsel klare, grünliche Flüssigkeit, keine Schaumbildung	Unverändert	Unverändert	Rötung und Gerinnung	Rötung, Gerinnung, keine Gasbildung	Unverändert	Leichte Rötung, keine Trübung	Unverändert	Unverändert	Unver-ände
St. I	Unverändert	Unverändert	Unverändert	Unverändert	Leichte Rötung, keine Gasbildung	Unverändert	Leichte Rötung, keine Trübung	Unverändert	Unverändert	Unver-ände
Ciet.	Unverändert	Unverändert	Unverändert	Unverändert	Leichte Rötung, keine Gasbildung	Unverändert	Leichte Rötung, keine Trübung	Unverändert	Unverändert	Unver-ände
Typhus Renken	Gerinnung, über dem Gerinnsel klare, grüne Flüssigkeit, keine Schaumbildung	Unverändert	Unverändert	Unverändert	Rötung, Gerinnung, keine Gasbildung	Unverändert	Leichte Rötung, keine Trübung	Unverändert	Unverändert	Unver-ände

zucker-Milchzuckerlösung) und Barsiekow II-Lösung (Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung) unverändert gelassen wurden, während in dem Hetschschen Nährboden (Lackmus-Nutrose-Mannitlösung) eine leichte Rötung ohne Gasbildung eintrat. St. II bewirkte wie echte Typhusstämme in Loeffler-I-Lösung Gerinnung mit klarer Flüssigkeit über dem Gerinnsel ohne Schaumbildung, in Barsiekow II-Lösung Rötung und Gerinnung und in dem Hetsch'schen Nährboden Rötung und Gerinnung ohne Gasbildung.

Die Stämme wurden in der Folge weiter beobachtet, und es wurden mit jedem derselben Kaninchen zur Gewinnung von Immunserum in Behandlung genommen. Bei der ferneren Beobachtung der Stämme machten sich zwischen St. II und St. I und Ciet. noch weitere Unterschiede bemerkbar. Es konnte nach etwa 5-wöchiger Weiterzüchtung bei ganz jungen Bouillonkulturen von St. II doch mitunter eine gewisse, allmählich zunehmende, träge Beweglichkeit festgestellt werden. Auch hatte es sich bei den Geißelfärbungen nach Peppler, Loeffler und Zettnow gezeigt, daß St. I peritrich begeißelt war, während die beiden anderen Stämme keine Geißeln aufwiesen.

Schon diese Untersuchungsergebnisse hatten erkennen lassen, daß die eingesandten 3 Stämme verschieden waren, und es trat während der weiteren Beobachtung die Verschiedenheit auch im serologischen Verhalten noch ausgesprochen zutage. Es zeigte sich nämlich, daß die Beeinflußbarkeit der Stämme St. I und Ciet. durch Typhusimmunserum allmählich abnahm, während St. II gleichmäßig beeinflußbar blieb. Bei der 5 Wochen nach der ersten Prüfung vorgenommenen Untersuchung waren die Stämme St. I und Ciet. mit Typhus-Pferde-Immunserum (1:50000) nur noch bis zur Verdünnung 1:6800 zu verklumpen, während St. II durch dasselbe Serum bis zum Endtiter agglutiniert wurde. Die Agglutinationsfähigkeit der beiden ersten Stämme sank in der Folge noch weiter; im Juli 1917 (zirka 7 Monate später) lag sie nur noch bei 1:800,

Tabelle III.

…um:	Stamm St. II	Stamm St. I	Stamm Ciet.	Typhusstämme
…nchen- …rum . II …0000)	End- titer	—	—	Ty R 1:50000 +
…nchen- …rum … I …50000	—	Endtiter	Endtiter	Ty R 1:800 + Ty Herero 1:800 + Ty Anna 1:400 + Ty Waldh. 1:400 + Ty V 1:800 + Ty Kaufm. 1:400 + Ty Stotz 1:800 + Ty Huber 1:400 + Ty Detmold 1:800 +
…nchen- …rum …iet. …0000)	1:400 +	Endtiter	Endtiter	Ty R 1:400 + Ty Herero 1:400 + Ty Anna 1:200 + Ty Waldh. 1:200 + Ty V 1:800 + Ty Kaufm. 1:200 + Ty Stotz 1:400 + Ty Huber 1:200 + Ty Detmold 1:400 +
…hus- …rde- …nserum …0000)	End- titer	1. Prüf. 1:6400 + 2. Prüf. 1:12800 + 3. Prüf. 1:6400 + 4. Prüf. 1:800 + 5. Prüf. 1:400 + 1:800 ±	1. Prüf. 1:6400 + 2. Prüf. 1:12800 + 3. Prüf. 1:6400 + 4. Prüf. 1:800 + 5. Prüf. 1:800 +	Endtiter

hielt sich aber dann während der weiteren Beobachtungszeit auf dieser Höhe.

Nach diesen Befunden war es außer Frage, daß es sich bei St. II um echte Agglutination, bei der Beeinflussung der beiden anderen Stämme aber um die Erscheinung der Paragglutination gehandelt hatte. Damit standen auch die Ergebnisse der Agglutination der mit den 3 Stämmen von Kaninchen erhaltenen Immunseren in Einklang, indem nämlich, wie aus Tabelle III ersichtlich ist, die Seren St. I und Ciet. mit den beiden zugehörigen Stämmen bis zur Titergrenze agglutinierten, für Typhusbazillen zwar auch ein gewisses, aber doch nur mäßiges Agglutinationsvermögen aufwiesen, da sie die zur Prüfung herangezogenen Typhusstämme nur zwischen den Verdünnungen 1:100 und 1:400 und bei einzelnen Kulturen bis 1:800 agglutinierten.

Das mit St. II gewonnene Serum dagegen agglutinierte dieselben Typhusstämme bis zur Titergrenze und zeigte für die Stämme St. I und Ciet. nur eine Beeinflussung, die nicht über die Verdünnung 1:100 hinausging. Der Stamm St. II selbst wurde von dem Serum Ciet. nur bis 1:400, von dem Serum St. I dagegen auch bei 1:100 nicht deutlich beeinflußt.

Auch bezüglich ihrer Pathogenität für kleine Versuchstiere verhielten sieh die beiden Stämme St. I und Ciet. gegenüber St. II verschieden. Während dieser sowohl für Meerschweinchen, wie für Ratten und Mäuse pathogen war, wurden von den beiden Stämmen nach intraperitonealer Injektion nur Ratten und Mäuse getötet, wohingegen Meerschweinchen die Infektion mit St. I und Ciet. ohne Schädigung überstanden. Ebenso verlieh das mit St. II gewonnene Kaninchenserum im Pfeifferschen Versuch einen Schutz gegen gleichzeitig eingespritzte St. II-Bazillen oder virulente Typhusbakterien, während die mit den beiden anderen gewonnenen Seren einen solchen Schutz nicht gewährten.

Es hat sich somit bei der Untersuchung der St. II als echter, zuerst völlig unbeweglicher Typhusstamm erwiesen, wie solche bereits von Stephens[1]) und Fischer[2]) beschrieben sind.

Bei den Stämmen St. II und Ciet. handelt es sich dagegen um typhusähnliche Kulturen, welchen eine weitgehende kulturelle Uebereinstimmung mit dem Typhusbazillus zukommt.

Mitteilungen über Bakterienstämme, welche viele kulturelle Merkmale mit den Typhusbazillen gemeinsam haben, sind ebenfalls in der Literatur schon wiederholt gemacht. Solche sind sowohl in den menschlichen Entleerungen, wie in der Außenwelt, z. B. im Boden und Wasser, gefunden worden. Eine umfassende Darstellung dieser typhusähnlichen Bazillen ist, außer von einer Reihe anderer Autoren[3]), vor allem von Baumann[4]) bereits vor längerer Zeit gegeben worden, und erst kürzlich sind wieder durch v. Hövell[5]) einige Stämme beschrieben, welche sich nur durch das Verhalten auf Gelatine, durch allmähliche Bildung eines gelben Farbstoffes und durch Alkalibildung in der Lackmusmolke nach anfänglicher Säuerung von echten Typhuskulturen unterschieden. Bei allen diesen Angaben handelt es sich aber meist um Stämme, welche mit Typhusserum überhaupt nicht oder nur schlecht agglutinierten.

---

1) Lancet. No. 4218.
2) Klin. Jahrb. Bd. 24.
3) Siehe Kutscher, in Kolle u. Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorg. 2. Aufl. Bd. 3. S. 735.
4) Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 29. 1908.
5) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 77. 1916.

In dem vorliegenden Falle hatten die betreffenden Stämme aber nicht nur auf den gewöhnlich für die erste bakterielle kulturelle Diagnose herangezogenen Nährböden völlig gleiches Verhalten mit Typhusbazillen gezeigt, sondern sie waren auch infolge von Paragglutination so hoch beeinflußt, daß nur infolge ihrer Unbeweglichkeit von der Typhusdiagnose zunächst Abstand genommen wurde.

Die fernere Beobachtung hat dann allerdings weitere Abweichungen ergeben und die Diagnosestellung ohne Schwierigkeiten gestattet, da sich nach eingehender Prüfung außer den kulturellen Verschiedenheiten auch noch eine Abnahme der Agglutination neben der Unbeweglichkeit feststellen ließ.

Offenbar handelt es sich bei dem gelegentlichen Auftreten solcher Bakterien nur um zufällige Befunde, und kommt ihnen eine pathogene Bedeutung für den Menschen nicht zu, wenn auch selbst das Serum der erkrankten Menschen infolge von Paragglutination diese Stämme beeinflussen kann. Da aber solche Bazillen wohl auch sonst gelegentlich vorkommen und durch ihr kulturelles und serologisches Verhalten in diagnostischer Hinsicht gewisse Schwierigkeiten bieten können, so dürfte die Kenntnis dieser Stämme für die Typhusdiagnose von praktischem Wert sein. (G. C.)

Abgrenzung des Bazillus Schmitz gegenüber den Pseudodysenteriestämmen und Versuche über die Verwandtschaft der Rassen A bis H untereinander.

Von Privatdozent Dr. **K. E. F. Schmitz.**

Vor einiger Zeit berichtete ich über den Erreger einer größeren Ruhrepidemie[1]), der sich grundsätzlich von den bisher bekannten Dysenteriebazillentypen unterschied. Ich konnte in der genannten Arbeit zeigen, daß dieser Bazillus weder zum Typus Shiga-Kruse gehörte, da er Indol zu bilden vermochte, noch zu den Typen Flexner und Y, da ihm das Zersetzungsvermögen des Mannits vollkommen fehlte. Das Ausschlaggebende für die Annahme seiner Sonderstellung war jedoch sein antigenes Verhalten. Mit keinem der uns zur Verfügung stehenden Shiga-Kruse-, Flexner- und Y-Seren ergab er eine nennenswerte Agglutinationsreaktion. Und die Sera, die mit einer Reihe der neuen Bazillen hergestellt waren, ließen die Shiga-Kruse-Stämme, die Flexner- und Y-Stämme unbeeinflußt. Veranlaßt jedoch durch die Bemerkung Kruses, daß er auch Pseudodysenteriestämme beobachtet habe, die zeitweilig die Fähigkeit, Mannit zu zersetzen, nicht besaßen, fühlte ich die Notwendigkeit, den Bazillus Schmitz gegenüber sämtlichen Pseudodysenterierassen abzugrenzen. Zugleich nahm ich mir vor, bei der Gelegenheit die Beziehungen, die zwischen diesen verschiedenen Rassen bestehen, ebenfalls etwas genauer zu studieren, da über diese Beziehungen von verschiedenen Autoren verschieden geurteilt wird.

1) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 84. 1917. S. 449.

Insbesondere die Ergebnisse des Castellanischen Versuches werden verschieden beurteilt. Während ihn Kruse, wie bekannt, und seine Mitarbeiter zur Differenzierung der verschiedenen Rassen der Pseudodysenterie benutzen, lehnt ihn z. B. Wassermann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 71. S. 241) als ungeeignet für diesen Zweck ab. Allerdings ist die Zahl der Versuche, über die er zu diesem Urteil verfügt, sehr gering.

Zu unseren Versuchen benutzten wir Pseudodysenteriestämme und Seren, die uns in liebenswürdigster Weise von Herrn Geheimrat Kruse zur Verfügung gestellt wurden; es waren die Stämme A, B, D, E, H. Die Stämme C, F und G sind eingegangen. Die „I"-Stämme benutzten wir deshalb nicht, weil sie untereinander außerordentlich verschieden zu sein scheinen, und weil wir auch von ihnen kein Serum besaßen, da sie ja bislang inagglutinogen und inagglutinabel sind. Es sind deshalb vielleicht Zweifel an ihrer Pseudodysenteriezugehörigkeit möglich.

Versuche.

I. Agglutinationen.

Die Tabelle I zeigt uns den Ausfall der Agglutination mit dem **Serum A.** Als Wichtigstes fällt zunächst in die Augen, daß die echte Dysenterie, ein ebenfalls aus Leipzig bezogener Stamm „Förster", wie auch die 9 zu diesem Versuch verwendeten „Schmitz"-Stämme nicht die Spur von Mitagglutination zeigten.

Tabelle I.
Agglutination mit **Serum A** (Titer 1:8000).

	Stämme	200	600	1000	2000	4000	8000
Pseudodysenterie-Rassen	1. Stamm A (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	+++	++	++	+
	2. Stamm B	++++	++++	+++	++	±	0
	3. „ D	++	+	±	0	0	0
	4. „ E	++	±	?	0	0	0
	5. „ H	++++	+++	+++	++	+	?
	6. Dysent. Förster (Shiga-Kruse)	0	0	0	0	0	0
„Schmitz"-Stämme	7. Stamm VII K_1	0	0	0	0	0	0
	8. „ 53/15	0	0	0	0	0	0
	9. „ 29/6	0	0	0	0	0	0
	10. „ 29/7	0	0	0	0	0	0
	11. „ 29/9	0	0	0	0	0	0
	12. „ 31/14	0	0	0	0	0	0
	13. „ 33/5	0	0	0	0	0	0
	14. „ 73/2	0	0	0	0	0	0
	15. „ 80/3	0	0	0	0	0	0

Zwischen den Rassen der Pseudodysenterie offenbaren sich aber mehr und weniger innige serologische Beziehungen. Bis zum Titer geht zwar nur der Eigenstamm A, aber B und H z. B. zeigen recht weite Agglutination. Es sei hier noch gleich die Bedeutung der verschiedenen Kreuzezahl in den Tabellen angegeben: ++++ bedeutet ganz grobe Klumpen, +++ ziemlich dicke Schollen, ++ grobkörnig agglutiniert,

bis dahin ohne weiteres mit bloßem Auge sichtbar; + feinkörnige Agglutination, ± zweifelhaft.

Die Tabelle II von **Serum B** zeigt im wesentlichen dasselbe: gar keine Agglutination der Shiga-Kruse- und Schmitz-Stämme, Mitagglutination der übrigen Pseudodysenterierassen, insbesondere A und H.

Tabelle II.
Agglutination mit **Serum B** (Titer 1:12000).

	Stämme	200	600	1000	2000	4000	8000	12 000
Pseudodysenterie-Rassen	1. Stamm B (Eigenstamm des Serums)	++++	+++	+++	+++	++	+	+
	2. Stamm A	++++	+++	++	++	+	±	0
	3. „ D	++	+	±	0	0	0	0
	4. „ E	+	±	0	0	0	0	0
	5. „ H	++++	++	±	0	0	0	0
	6. Dysent. Förster (Shiga-Kruse)	0	0	0	0	0	0	0
„Schmitz“-Stämme	7. Stamm VII K_1	0	0	0	0	0	0	0
	8. „ 53/15	0	0	0	0	0	0	0
	9. „ 29/6	0	0	0	0	0	0	0
	10. „ 29/9	0	0	0	0	0	0	0
	11. „ 80/3	0	0	0	0	0	0	0

Wieder das gleiche bei Tabelle III von **Serum D**; besonders gut ist hier die Mitagglutination der Rassen A und B.

Tabelle III.
Agglutination mit **Serum D** (Titer 1:5000).

	Stämme	200	600	1000	2000	4000	5000
Pseudodysenterie-Rassen	1. Stamm D (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	++++	+++	+	+
	2. Stamm A	++++	++++	+++	+	±?	0
	3. „ B	++++	+++	+++	+	0	0
	4. „ E	++	+	0	0	0	0
	5. „ H	+++	+	+	0	0	0
	6. Dysent. Förster (Shiga-Kruse)	0	0	0	0	0	0
„Schmitz“-Stämme	7. Stamm VII K_1	0	0	0	0	0	0
	8. „ 53/15	0	0	0	0	0	0
	9. „ 29/6	0	0	0	0	0	0
	10. „ 29/7	0	0	0	0	0	0
	11. „ 29/9	0	0	0	0	0	0
	12. „ 31/14	0	0	0	0	0	0
	13. „ 33/5	0	0	0	0	0	0
	14. „ 73/3	0	0	0	0	0	0
	15. „ 80/3	0	0	0	0	0	0

Das nächste **Serum E** hatten wir uns selbst hergestellt. Es agglutinierte (Tabelle IV) E bis 2000, die Stämme A, B, D und H merkwürdigerweise alle bis zum gleichen Titer 600, die echte Dysenterie und die Schmitz-Stämme nicht.

Tabelle IV.
Agglutination mit **Serum E** (Kaninchen 117 vom 27. Okt., Titer 1:2000).

	Stämme	200	600	1000	2000
Pseudodysenterie-Rassen	1. Stamm E (Eigenstamm des Serums)	++	+	+	±?
	2. Stamm A	++	±?	0	0
	3. „ B	++	±?	0	0
	4. „ D	+	+	0	0
	5. „ H	++	+	?	0
	6. Dysent. Förster (Shiga-Kruse)	0	0	0	0
„Schmitz"-Stämme	7. Stamm VII K_1	0	0	0	0
	8. „ 53/15	0	0	0	0
	9. „ 29/6	0	0	0	0
	10. „ 29/9	0	0	0	0
	11. „ 80/3	0	0	0	0

Das nächste **Serum H** (Tabelle V) zeigt wieder besonders gute Mitagglutination von Rasse A, aber auch B und D gehen bis 2000. E ist, wie in allen Seren, nur wenig mitagglutiniert.

Das nächste **Serum 114** ist ein polyvalentes Pseudodysenterieserum, von uns selbst hergestellt mit den Stämmen A, D, E, H. Der Titer ist für alle Pseudodysenterierassen 10000, was besondess bemerkenswert ist auch für den Stamm B, der nicht zur Herstellung benutzt worden war (Tabelle VI).

Wie in allen vorhergehenden Versuchen, so wurden auch hier die echte Dysenterie Förster und die „Schmitz"-Stämme nicht beeinflußt.

Tabelle V.
Agglutination mit **Serum H** (Titer 1:10000).

	Stämme	200	600	1000	2000	5000	10 000
Pseudodysenterie-Rassen	1. Stamm H (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	+++	+++	++	+
	2. Stamm A	++++	++++	+++	++	+	0
	3. „ B	+++	++	++	+	?	0
	4. „ D	++++	+++	++	+	0	0
	5. „ E	++	+	+	0	0	0
	6. Dysent. Förster (Shiga-Kruse)	0	0	0	0	0	0
„Schmitz"-Stämme	7. Stamm VII K_1	0	0	0	0	0	0
	8. „ 53/15	0	0	0	0	0	0
	9. „ 29/6	0	0	0	0	0	0
	10. „ 29/7	0	0	0	0	9	0
	11. „ 29/9	0	0	0	0	0	0
	12. „ 31/14	0	0	0	0	0	0
	13. „ 33/5	0	0	0	0	0	0
	14. „ 73/2	0	0	0	0	0	0
	15. „ 80/3	0	0	0	0	0	0

Auch im Gegenversuch mit einem **Schmitz-Serum 109** (Tab. VII), hergestellt mit Stamm 80/3, zeigt sich derselbe Unterschied. Die Schmitz-Stämme werden bis zum Titer des Serums für den Eigenstamm 2000

Tabelle VI.
Agglutination mit dem polyvalenten **Pseudodysenterieserum 114** vom 30. Okt (Titer 1:10000), hergestellt mit den Stämmen **A**, **D**, **E**, **H**.

	Stämme	200	600	1000	2000	6000	10 000
Pseudodysenterie-Rassen	1. Stamm A (Eigenstämme des Serums)	++++	++++	+++	+++	++	±
	2. „ D (Eigenstämme des Serums)	++++	++++	++++	+++	+	±?
	3. „ E (Eigenstämme des Serums)	++	++	+	+	+	±?
	4. „ H (Eigenstämme des Serums)	++++	++++	++++	++++	+++	+
	5. „ B	++++	++++	++++	++++	++	±
	6. Dysent. Förster (Shiga-Kruse)	0	0	0	0	0	0
„Schmitz"-Stämme	7. Stamm VII K_1	0	0	0	0	0	0
	8. „ VIII	0	0	0	0	0	0
	9. „ 53/15	0	0	0	0	0	0
	10. „ 29/6	0	0	0	0	0	0
	11. „ 29/7	0	0	0	0	0	0
	12. „ 29/9	0	0	0	0	0	0
	13. „ 31/14	0	0	0	0	0	0
	14. „ 33/5	0	0	0	0	0	0
	15. „ 73/2	0	0	0	0	0	0
	16. „ 80/3	0	0	0	0	0	0

agglutiniert, nur 53/15 geht nur bis 1000 mit. Es lag dies daran, daß dieser Stamm auch seine antigene Eigenschaft langsam verlor. Einige der Schmitz-Stämme gingen sogar noch über den eigentlichen Titer des Serums hinaus.

Dysenterie Förster und sämtliche Pseudodysenterierassen wurden dagegen gar nicht beeinflußt.

Mit diesen Versuchen ist festgelegt, daß zwischen den Schmitz-Stämmen einerseits und den Rassen A bis H keinerlei serologische Ver-

Tabelle VII.
Agglutination mit **Serum 109** vom 4. Okt. (Titer 1:2000), hergestellt mit Stamm **„Schmitz" 80/3.**

	Stämme	200	600	1000	2000	
„Schmitz"-Stämme	1. Stamm 80/3 (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	++	+	
	2. Stamm VII K_1	++++	++++	+++	++	bis 3000 +
	3. „ VIII	++++	+++	+	±	
	4. „ 53/15	+	+	±	0?	
	5. „ 29/6	++++	++++	+++	++	bis 4000 +
	6. „ 29/7	++++	+++	+	±	
	7. „ 29/9	++++	+++	+	±	
	8. „ 31/14	++	+	+	+	bis 3000 +
	9. „ 33/5	++++	+++	+	±	
	10. „ 73/2	++++	+++	+	±	
	11. „ 75/2	+++	++	++	++	bis 4000 +
	12. Dysent. Förster (Shiga-Kruse)	0	0	0	0	
Pseudodysenterie-Rassen	13. Stamm A	0	0	0	0	
	14. „ B	0	0	0	0	
	15. „ D	0	0	0	0	
	16. „ E	0	0	0	0	
	17. „ H	0	0	0	0	

wandtschaft besteht. Dieselben sind also auf keinen Fall der Pseudodysenteriegruppe zuzurechnen. Besonders deshalb ist dieses ablehnende Verhalten zwischen den beiden Gruppen von Wichtigkeit, weil, wie wir oben bei den einzelnen Agglutinationen gesehen haben, wir nachweisen konnten, daß unter allen diesen Pseudodysenteriestämmen mehr oder minder innige serologische Beziehungen bestehen.

Zur besseren Verdeutlichung dieser Beziehungen haben wir in Tabelle VIII die mit den verschiedenen Stämmen erreichten Titer zu-

Tabelle VIII.

Die verschiedenen Pseudodysenterierassen erreichten mit den Pseudodysenterieseren folgende Titer:

	Stämme				
	A	B	D	E	H
Serum A	*8000/8000*	**4000/8000**	1000/8000	600/8000	**4000/8000**
„ B	**8000/12 000**	*12000/12 000*	1000/12 000	600/10 000	1000/12 000
„ D	**4000/5000**	2000/5000	*5000/5000*	600/5000	1000/5000
„ E	600/2000	600/2000	600/2000	*2000/2000*	600/2000
„ H	**5000/10 000**	2000/10 000	2000/10 000	1000/10 000	*10000/10000*

Die **Kursiv**-Zahlen geben die Agglutinationen der Stämme in den zugehörigen Seren; die **fetten** Zahlen hohe Mitagglutinationen.

sammengestellt und die einigermaßen erheblichen Mitagglutinationen durch den Druck kenntlich gemacht. Wir sehen da, daß besonders der Bazillus A mit verschiedenen anderen Seren recht deutlich reagiert. Er wird von allen Seren, mit Ausnahme des E-Serums, ziemlich hoch mitagglutiniert. Das Serum A selbst agglutiniert auch die Stämme B und H stark mit, auch den D-Stamm einigermaßen, den Stamm E am geringsten. Zwischen den anderen Stämmen sind die Beziehungen weniger ausgeprägt, wenn auch immer recht deutlich. Am schlechtesten agglutiniert in jedem Serum der Stamm E. Auch seine agglutinogene Eigenschaft ist viel geringer. Es scheint demnach so, als wenn (zwar immer noch innerhalb dieser Gruppe) der Stamm E eine gewisse Sonderstellung einnähme.

II. Absättigungsversuche.

Weiter wurde zur Erledigung der vorliegenden Fragen der Castellanische Versuch herangezogen, und zwar mit denselben Seren und Stämmen, wie sie zu den soeben beschriebenen Agglutinationen benutzt worden waren, nur war nach Verbrauch der ersten Fläschchen der Titer der Sera in den sodann geöffneten manchmal ein anderer.

Die Technik war wieder folgende: je 2 ccm einer Verdünnung des Serums 1:50 wurden während je 4 Tagen mit je einer ganzen Kultur des Bazillus, mit dem abgesättigt werden sollte, beschickt und im Eisschrank aufbewahrt. Danach wurde zentrifugiert und die klare, obenstehende Flüssigkeit zur Agglutination benutzt. Mit dieser wurde nur der Eigenstamm des betreffenden Serums agglutiniert. Als Kon-

trolle wurde eine 50-fache Verdünnung ohne Verreibung genau so aufbewahrt und verwendet.

Zusammenfassend sei vorausgeschickt, daß eine Absättigung der Pseudodysenteriesera sowohl mit der echten Dysenterie, wie auch mit den Schmitz-Stämmen niemals gelang.

Versuch mit **Serum A** (Tabelle IX). Die Kontrollen und die Absättigungen mit der echten Dysenterie und den Schmitz-Stämmen zeigten keinerlei Absenkung, wohl aber mit sämtlichen Pseudodysenteriestämmen bis zum vollständigen Verschwinden der Agglutinine bei Absättigung mit Stamm A, bis zum Titer 600 mit Stamm H und schwache Absättigung bis 1000 mit den Stämmen D und E

Tabelle IX.
Absättigungsversuch mit **Serum A** (Titer 1:2000).

	I. Absättigung mit Stamm:	II. nach Absättigung agglutiniert mit:	III. Ausfall der Agglutination in den Verdünnungen			
			200	600	1000	2000
	1. Kontrolle (ohne Absättigung)	Stamm A (Eigenstamm des Serums)	++++	+++	++	+
Pseudodysenterie-Stämme	2. Absättigung mit Stamm A (Eigenstamm des Serums)		0	0	0	0
	3. Absättigung mit Stamm D		+++	++	±	0
	4. dgl. mit Stamm E		+++	++	±	0
	5. dgl. mit Stamm H		++	±	0	0
	6. Absättigung mit Dysent. Förster (Shiga-Kruse)		++++	+++	++	+
„Schmitz"-Stämme	7. Absättigung mit Stamm 53/15		++++	+++	++	+
	8. dgl. mit Stamm 29/6		++++	+++	++	+
	9. dgl. mit Stamm 80/3		++++	+++	++	+

Da der Stamm B erst nach Anstellung dieses Versuches erhalten wurde, mußte mit ihm ein Nachversuch angestellt werden, den Tab. IXa zeigt. Das in Tabelle IX benutzte Serum mit Titer 1:2000 war aufgebraucht worden. Das hier benutzte hat den Titer 1:8000 (dasselbe wie bei den Agglutinationsversuchen im I. Teil).

Tabelle IX a.
Absättigungsversuch mit **Serum A** (Titer 1:8000).

I. Absättigung mit Stamm:	II. nach Absättigung agglutiniert mit:	III. Ausfall der Agglutination in den Verdünnungen					
		200	600	1000	2000	5000	8000
1. Kontrolle (ohne Absättigung)	Stamm A (Eigenstamm des Serums)	+++	++	++	++	+	±
2. Absättigung mit Stamm A		+	0	0	0	0	0
3. Absättigung mit Stamm B		++	++	+	+	±	0

Tabelle X.

Absättigungsversuch mit **Serum B** (Titer 1:8000).

	I. Absättigung mit Stamm	II. nach der Absättigung agglutiniert mit	III. Ausfall der Agglutination in den Verdünnungen 200	600	1000	2000	4000	8000	12 000
	1. Kontrolle (ohne Absättigung)	Stamm B, (Eigenstamm des Serums)	++++	+++	+++	++	+	+	0
Pseudodysenterie-Rassen	2. Absättigung mit Stamm B, Eigenstamm des Serums		±	0	0	0	0	0	0
	3. Absättigung mit Stamm A		±	0	0	0	0	0	0
	4. dgl. mit Stamm D		++++	+++	+++	++	±	0	0
	5. dgl. mit Stamm E		++++	+++	++	++	±	0	0
	6. dgl. mit Stamm H		+++	+++	++	+	±	0	0
	7. Absättigung mit Dysent. Förster (Shiga-Kruse)		++++	+++	+++	++	+	±	0
„Schmitz"-Stämme	8. Absättigung mit Stamm VII K_1		++++	++++	+++	++	++	±	0
	9. dgl. mit Stamm 80/3		++++	++++	+++	++	+	±	0
	10. dgl. mit Stamm 29/6		++++	++++	+++	++	+	±	0

Tabelle XI.

Absättigungsversuch mit **Serum D** (Titer 1:8000).

	I. Absättigung mit Stamm:	II. nach Absättigung agglutiniert mit	III. Ausfall der Agglutination in den Verdünnungen 200	600	1000	2000	3000	5000	8000
	1. Kontrolle (ohne Absättigung)	Stamm D, (Eigenstamm des Serums)	++++	+++	+++	+++	++	++	+
Pseudodysenterie-Rassen	2. Absättigung mit Stamm D, Eigenstamm d. Serums		±	0	0	0	0	0	0
	3. Absättigung mit Stamm A		++	+	±	0	0	0	0
	4. dgl. mit Stamm B		+++	++	++	+	0	0	0
	5. dgl. mit Stamm E		+++	++	++	+	+	±	±
	6. dgl. mit Stamm H		+++	++	++	+	+	0	0
	7. Absättigung mit Dysent. Förster (Shiga-Kruse)		++++	+++	+++	++	++	++	+
„Schmitz"-Stämme	8. Absättigung mit Stamm 53 15		++++	+++	+++	+++	++	++	+
	9. dgl. mit Stamm 29/6		++++	++++	+++	+++	++	++	+
	10. dgl. mit Stamm 80/3		++++	++++	+++	+++	++	++	+

Wie Tabelle IXa zeigt, ergibt die Absättigung mit Stamm A wieder fast vollkommene Herausnahme der Agglutinine. Durch die Verreibung mit Stamm B wurden die Agglutinine dagegen nur unwesentlich vermindert.

Im wesentlichen das Gleiche zeigt die nächste Tabelle X, Absättigungsversuch mit **Serum B**. Besonders auffallend ist hier, daß sowohl die Stämme B wie A die Agglutinine bis zur ersten Verdünnung herausnehmen. Es läßt das auf besonders enge Verwandtschaft schließen. Es sei jedoch auf Tabelle IXa zurückverwiesen, die zeigt, daß Stamm B im Serum A Aehnliches nicht zu erzielen vermag. Die übrigen Stämme sättigen nur schwach ab. Dieses merkwürdige Verhalten der Stämme A und B zu ihren Seren wurde bereits von Kruse und seinen Mitarbeitern beobachtet (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 57).

Bei dem **Serum D** (Tabelle XI) ergibt sich die stärkste Absättigung bei D bis 200; weniger stark bei A und B, noch weniger mit H, fast gar nicht mit E.

Die Absättigung mit **Serum E** (Tabelle XII) zeigt vollkommene Herausnahme der Agglutinine durch den Stamm E selbst. Ueberraschenderweise vermag aber auch der Stamm D, den größten Teil der Agglu-

Tabelle XII.

Absättigungsversuch mit **Serum E** (Kaninchen 117 vom 23. Okt., Titer 1:2000).

	I. Absättigung mit Stamm:	II. nach Absättigung agglutiniert mit	III. Ausfall der Agglutination in den Verdünnungen				
			200	600	1000	1500	2000
	1. Kontrolle (ohne Absättigung)	Stamm E, (Eigenstamm des Serums)	+++	++	++	+	+
Pseudodysenterie-Rassen	2. Absättigung mit Stamm E (Eigenstamm des Serums)		0	0	0	0	0
	3. Absättigung mit Stamm A		+	+	±	?	0
	4. dgl. mit Stamm B		+	+	±	?	0
	5. dgl. mit Stamm D		±	0	0	0	0
	6. dgl. mit Stamm H		++	+	+	±	±
	7. Absättigung mit Dys. Förster (Shiga-Kruse)		+++	++	+	+	+
„Schmitz"-Stämme	8. Absättigung mit Stamm VII K_1		+++	++	+	+	+
	9. dgl. mit Stamm 80/3		+++	++	+	+	+
	10. dgl. mit Stamm 31/14		+++	++	+	+	+
	11. dgl. mit Stamm 29/6		+++	++	+	+	+
	12. dgl. mit Stamm 53/15		+++	++	+	+	+

tinine zu absorbieren. Die Stämme A und B vermögen dies nur schwach, der Stamm H hat schließlich am wenigsten Absättigungsvermögen, das sich eigentlich nur in qualitativer Verschlechterung der E-Agglutination kund tut.

Das nächste **Serum H** (Tabelle XIII) ist durch den Eigenstamm wieder vollständig abgesättigt. Demnächst vermag Stamm A und B am

meisten, die Agglutinine herauszunehmen, weniger Stamm D, der immer noch um 5000 schwache Agglutination zeigt, und am wenigsten der Stamm E.

Tabelle XIII.

Absättigungsversuch mit **Serum H** (Titer 1:15000.)

	I. Absättigung mit Stamm:	II. nach Absättigung agglutiniert mit	III. Ausfall der Agglutination in den Verdünnungen 200	600	1000	2000	5000	10 000	15 000
	1. Kontrolle ohne Absättigung	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	++++	+++	++	+	+
Pseudodysenterie-Rassen	2. Absättigung mit Stamm H (Eigenst. des Serums)	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	0	0	0	0	0	0	0
Pseudodysenterie-Rassen	3. Absättigung mit Stamm A	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	++	++	+	?	0	0	0
Pseudodysenterie-Rassen	4. dgl. mit Stamm B	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	+++	+++	++	+	0	0	0
Pseudodysenterie-Rassen	5. dgl. mit Stamm D	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	+++	++	++	+	±?	0	0
Pseudodysenterie-Rassen	6. dgl. mit Stamm E	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	+++	++	++	++	±	0	0
	7. Absättigung mit Dysenterie Förster (Shiga-Kruse)	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	++++	+++	++	++	+
„Schmitz"-Stämme	8. Absättigung mit Stamm 53/15	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	++++	+++	+++	++	+
„Schmitz"-Stämme	9. dgl. mit Stamm 29/6	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	++++	+++	++	++	+
„Schmitz"-Stämme	10. dgl. mit Stamm 80/3	Stamm H (Eigenstamm des Serums)	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+

Weiter wurde nun ein sehr interessanter Versuch mit dem polyvalenten **Serum 114** (Tabelle XIV), das mit den Stämmen A, D, E, H hergestellt war, vorgenommen. Der Titer für dieses Serum war für alle Pseudodysenteriestämme, auch für den Stamm B, der nicht mit zur Immunisation verwendet worden war, 1:10 000. Bei diesem Serum mußten nun natürlich die Absättigungen mit den einzelnen Stämmen auch mit allen Pseudodysenteriestämmen agglutiniert werden.

Bei der Absättigung A waren die Agglutinine für B vollkommen, für A und D bis zum Titer 600 herausgenommen, für E und H bis zu 2000. Also überall sehr starke Absättigung. Das stimmt damit überein, daß der Stamm A auch sonst die meisten verwandtschaftlichen Beziehungen erkennen ließ.

Der Stamm B vermag seine eigenen Agglutinine fast vollkommen, die übrigen Agglutinine nur unvollkommen herauszunehmen. Er vermag dies, obwohl er zur Herstellung des Serums gar nicht benutzt worden war. Dies ist somit ein guter Beweis für die gegenseitige Verwandtschaft der sämtlichen Rassen.

Tabelle XIV.

Absättigungsversuch mit dem polyvalenten Pseudodysenterieserum 114 vom 30. Okt. (Titer 1:10000), hergestellt mit den Stämmen A, D, E, H.

I. Absättigung mit Stamm:	II. nach Absättigung agglutiniert mit den Stämmen	III. Ausfall der Agglutination in den Verdünnungen 600	1000	2000	4000	7000	10 000
1. Kontrolle ohne Absättigung	A	++++	+++	+++	++	+	±
	B	++++	++++	++	++	+	±
	D	++++	++++	+++	++	+	±
	E	++	++	++	+	+	±
	H	++++	+++	+++	+++	++	+
2. Absättigung mit Stamm A	A	±	0	0	0	0	0
	B	0	0	0	0	0	0
	D	±	0	0	0	0	0
	E	+	±	±	0	0	0
	H	+++	++	+	0	0	0
3. dgl. mit Stamm B	A	+++	+++	++	+	+	0
	B	+	0	0	0	0	0
	D	+++	+++	++	++	+	0
	E	++	++	±	±	±	0
	H	++++	+++	+++	++	++	0
4. „ „ „ D	A	++++	+++	+++	++	±	0
	B	++	+	?	0	0	0
	D	0	0	0	0	0	0
	E	±	0	0	0	0	0
	H	++++	+++	+++	+	+	?
5. „ „ „ E	A	++++	+++	++	++	++	±
	B	++++	+++	++	+	?	?
	D	+++	+++	+++	++	++	±
	E	?	0	0	0	0	0
	H	++++	++++	+++	+++	++	+
6. „ „ „ H	A	++++	++++	++	++	±	0
	B	+++	+++	++	+	?	0
	D	++++	+++	+++	++	+	0
	E	+	+	±	±	±	±
	H	++	+	±	±	0	0
7. Absättigung mit Dysenterie Förster (Shiga-Kruse)	A	++++	++++	++++	++++	++	+
	B	++++	++++	+++	+++	+	0
	D	++++	++++	++++	+++	++	+
	E	++	++	+	+	+	+
	H	++++	++++	+++	+++	+++	++
„Schmitz"-Stämme: 8. Absättigung mit Stamm VII K_1	A	++++	++++	++++	++++	++	+
	B	++++	++++	++++	+++	+	±
	D	++++	++++	++++	+++	++	+
	E	++	++	++	+	+	+
	H	++++	++++	+++	+++	+++	++
9. dgl. mit Stamm 31/14	A	++++	++++	++++	+++	++	±
	B	++++	++++	++++	+++	+	+
	D	++++	++++	++++	+++	+	±
	E	++	++	++	+	+	±
	H	++++	++++	++++	++++	++	+
10. dgl. mit Stamm 53/15	A	++++	++++	++++	+++	++	+
	B	++++	++++	++++	+++	+	±
	D	++++	++++	++++	+++	+	±
	E	++	++	++	+	+	±
	H	++++	++++	++++	++++	++	++
11. dgl. mit Stamm 80/3	A	++++	++++	++++	++	++	+
	B	++++	++++	++++	+++	+	±
	D	++++	++++	+++	++	+	±
	E	++	++	+	+	+	±
	H	++++	++++	++++	++++	++	++

Der Stamm D besitzt starke Absättigungsfähigkeit für sich selbst und den Stamm E. Es ist das das gleiche Resultat, wie wir bei dem Versuch mit Serum E gesehen haben. Außerdem ist die Absättigung für B noch gut, schwach aber für A und H.

Am wenigsten absättigend verhält sich der Stamm E. Nur seine eigenen Agglutinine werden herausgenommen, von den übrigen einige unwesentlich vermindert.

Der Stamm H vermag merkwürdig wenig abzusättigen, denn er ist eigentlich der einzige, der die Eigenagglutination nicht ganz herausnimmt. Auch die übrigen werden ganz unwesentlich beeinflußt.

Die übrigen Absättigungen mit der echten Dysenterie und den Schmitz-Stämmen zeigen wieder kein einziges Mal eine Absenkung. Die Agglutinine sind vollkommen intakt.

Tabelle XV.
Die verschiedenen Absättigungen mit den Pseudodysenterierassen ergaben folgende Absenkungen.

Seren	Stämme:				
	A	B	D	E	H
Serum A	*0*	5000/8000	1000/2000	1000/2000	**600/2000**
„ B	**200/8000**	*200/8000*	4000/8000	4000/8000	4000/8000
„ D	**1000/8000**	2000/8000	*200/8000*	8000/8000	3000/8000
„ E	1000/2000	1000/2000	**200/2000**	*0*	2000/2000
„ H	**1000/15000**	**2000/15000**	5000/15000	5000/15000	*0*

Kursiv: Absättigung in den zugehörigen Seren. **Fett**: starke Absättigung in fremden Seren.

Auf Tabelle XV sind nun die verschiedenen Absenkungen, die die einzelnen Stämme in den verschiedenen Seren hervorbrachten, zusammengestellt in der Weise, daß angegeben ist, bis zu welchem Titer die Agglutinationsfähigkeit des Serums für den zugehörigen Stamm durch die Absättigung mit einem beliebigen anderen Stamm gesunken ist.

Sehr starke Absenkungen haben wir wieder durch den Druck hervorgehoben. Wenn wir Tabelle XV mit Tabelle VIII vergleichen, so finden wir manches Gemeinsame. So fällt hier wie dort auf, daß der Stamm A fast mit allen Seren reagiert. Auch die Absättigungen sind, mit Ausnahme von Serum E, mit Stamm A, alle sehr stark; am stärksten bei Serum B.

Bei Stamm B fällt es auf, daß er dagegen so wenig Absättigungsfähigkeit für das Serum A besitzt, andererseits sehr bedeutende für Serum H. Dies ist aus Tabelle VIII nicht zu vermuten. Die engeren Beziehungen des Stammes D zu Stamm E erhellen aus der starken Absättigungsfähigkeit, die D für Serum E besitzt.

Im übrigen zeigen sich noch die engeren Beziehungen zwischen H und A, indem Stamm H als einziger imstande ist, das Serum A wesentlich abzusenken.

Schließlich sei darauf hingewiesen, daß in dieser Tabelle die allgemeine gegenseitige Reagierfähigkeit der Rassen A

bis H sehr deutlich zum Ausdruck kommt. Wir sehen, daß alle Stämme in allen Seren eine, wenn auch manchmal geringe, Absenkung herbeiführen. Nur 2 Ausnahmen. Der Stamm E vermochte dies im Serum D nicht herbeizuführen, während umgekehrt Stamm D in Serum E doch schwache Absättigung hervorrief. Ferner brachte Stamm H in Serum E keine Absenkung, umgekehrt aber wieder E in H.

Tabelle XVI.
Absättigungsversuch mit **Serum 109** (vom 4. Okt.), Titer 1:2000, hergestellt mit Stamm **„Schmitz" 80/3.**

	I. Absättigung mit Stamm:	II. nach Absättigung agglutiniert mit Stamm	III. Die Agglutination erreichte folgenden Titer				
			200	600	1000	1500	2000
	1. Kontrolle ohne Absättigung	80/3	++++	++++	+++	+	±
		VII K_1	++++	++++	+++	++	+
„Schmitz"-Stämme	2. Stamm 80/3, Eigenstamm des Serums	80/3	0	0	0	0	0
		VII K_1	0	0	0	0	0
	3. Stamm VII K_1	80/3	0	0	0	0	0
		VII K_1	0	0	0	0	0
	4. „ VIII	80/3	+++	0	0	0	0
		VII K_1	+++	0	0	0	0
	5. „ 53/15	80/3	0	0	0	0	0
		VII K_1	0	0	0	0	0
	6. „ 29/6	80/3	0	0	0	0	0
		VII K_1	0	0	0	0	0
	7. „ 29/9	80/3	0	0	0	0	0
		VII K_1	0	0	0	0	0
	8. „ 31/14	80/3	+	±	0	0	0
		VII K_1	+	±	0	0	0
	9. „ 33/5	80/3	0	0	0	0	0
		VII K_1	0	0	0	0	0
	10. „ 73/2	80/3	+++	0	0	0	0
		VII K_1	+++	0	0	0	0
	11. „ 75/2	80/3	0	0	0	0	0
		VII K_1	0	0	0	0	0
	12. Dysent. Förster (Shiga-Kruse)	80/3	++++	++++	++	+	±
		VII K_1	++++	+++	++	+	±
Pseudodysenterie-Rassen	13. Stamm A	80/3	++++	++++	++	++	+
		VII K_1	++++	++++	++	++	+
	14. „ B	80/3	++++	++++	++	+	±
		VII K_1	++++	++++	++	++	+
	15. „ D	80/3	++++	++++	++	++	+
		VII K_1	++++	++++	++	++	+
	16. „ E	80/3	++++	++++	++	++	+
		VII K_1	++++	++++	++	++	+
	17. „ H	80/3	++++	++++	++	++	+
		VII K_1	++++	++++	++	+	+

Als Gegenversuch wurde nun mit dem **Schmitz-Serum 109** ein Absättigungsversuch mit einer großen Reihe Schmitz-Stämme, Dysenterie Förster und sämtlichen Pseudodysenteriestämmen ausgeführt (Tab. XVI). Auch hier wieder durch die meisten Schmitz-Stämme vollständige Herausnahme der Agglutinine; nur bei einigen ist noch ein kleiner Rest

übriggeblieben. Die echte Dysenterie, wie die Pseudodysenteriestämme, vermochten nicht eine Spur von Absättigung hervorzurufen. Die Agglutination bei dieser Absättigung wurde mit 2 Stämmen, dem Eigenstamm des Serums und einem anderen Schmitz-Stamm, ausgeführt, doch waren die Ergebnisse vollkommen die gleichen.

Schließlich wurde noch einmal ein Versuch mit einem außerordentlich hochwertigen Shiga-Kruse-Serum, das wir ebenfalls aus Leipzig erhalten hatten, vorgenommen. Es gehörte dies Serum zu dem bereits mehrfach erwähnten Stamm Förster. Die Tabelle XVII zeigt bei den Kontrollen ohne Absättigung, daß der Eigenstamm sowohl wie einer unserer Shiga-Stämme gut bis 25000 agglutiniert wurde, die Schmitz-Stämme jedoch überhaupt nicht. Die Absättigung mit den beiden Shiga-Kruse-Stämmen führt zur fast vollkommenen Herausnahme der Agglutinine. Die Absättigung mit den Schmitz-Stämmen ist vollkommen wirkungslos.

Tabelle XVII.
Absättigungsversuch mit **Shiga-Kruse-Serum,** hergestellt mit Stamm Förster (Titer 1:25000).

I. Absättigung mit Stamm:		II. nach Absättigung agglutiniert mit	III. die Agglutination erreichte folgenden Titer							
			600	1000	2000	5000	16 000	15 000	20 000	25 000
1. Kontrolle ohne Absättigung	Sh.-Kr.-Ste.	Dys. Förster	++++	+++	+++	+++	+++	++	+	+
		Dys. Jena	++++	+++	+++	+++	++	++	+	+
	„Schmitz“-Stämme	Stamm 29/6	0	0	0	0	0	0	0	0
		Stamm VII K_1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Stamm 80/3	0	0	0	0	0	0	0	0
Sh.-Kr.-Ste.	2. Dys. Förster (Eigenst. des Ser.)	Dys. Förster	±?	?	0	0	0	0	0	0
		Dys. Jena	+	±	±	0	0	0	0	0
	3. Dys. Jena	Dys. Förster	?	0	0	0	0	0	0	0
		Dys. Jena	0	0	0	0	0	0	0	0
„Schm.“-Ste.	4. Stamm VII K_1	Dys. Förster	++++	++++	++++	+++	++	+	+	+
		Dys. Jena	++++	++++	++++	+++	++	+	+	+
	5. Stamm 29/6	Dys. Förster	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	+
		Dys. Jena	++++	++++	++++	+++	+++	++	+	+

III. Schlußfolgerungen.

Die oben im einzelnen wiedergegebenen Versuche haben uns in dem uns am meisten interessierenden Punkte die erwünschte Klarheit gebracht. Mit keinem Pseudodysenterieserum wurde ein Schmitz-Stamm agglutiniert, und umgekehrt wurden auch von dem Schmitz-Serum keine Pseudodysenteriestämme agglutiniert. Die entsprechenden Absättigungen waren ebenfalls ergebnislos.

Damit ist zweifelsfrei bewiesen, daß zwischen dem Bazillus Schmitz

einerseits und den Pseudodysenteriebazillen anderseits keine nähere Verwandtschaft besteht; dieselben können also nicht in eine Gruppe gehören.

Die Rassen A bis H der Pseudodysenteriebazillen lassen zunächst in ihrem Verhalten erkennen, daß sie alle serologisch eng zusammen gehören. Die Verwandtschaft der einzelnen Stämme zueinander ist jedoch sehr verschieden. Wir erinnern uns besonders des Stammes E, der zu allen anderen nur sehr geringe Beziehungen hat, etwas enger sind dieselben vielleicht zu Stamm D.

Mit der Absättigung wurde immer das zu erwartende Resultat erreicht. Immer sättigte der dem Serum zugehörige Stamm auch am meisten ab. Aber wie wir bei den Stämmen A und B auf Tabelle X sehen, kommt es auch vor, daß auch eine andere Rasse das gleiche vermag. Dieses Verhalten war jedoch bei dem Kontrollversuch mit dem anderen Serum nicht vorhanden (Tabelle IXa). Ein Irrtum über die Natur der Stämme wäre also nur dann möglich, wenn nur ein Versuch vorläge. Um einen ähnlichen Fall wird es sich wohl auch bei dem Versuch von M. Wassermann in der oben zitierten Arbeit gehandelt haben, aus dem er die Folgerung zieht, die Absättigung sei nicht geeignet für Auseinanderhaltung der Rassen. Der da geschilderte Versuch erscheint unvollständig[1]).

1) In dieser Arbeit (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 71. S. 241) hat Wassermann mit dem Stamm „Wickler“, der zu bestimmen war, ein Serum hergestellt. Die Agglutinine dieses Serums wurden durch Absättigung mit Stamm A herausgenommen. Daraus schließt W., daß Stamm Wickler mit der Pseudodysenterie A „nahe verwandt“ sei.

Weiter senkte Absättigung mit Stamm Wickler den Titer eines Pseudodysenterieserums D, während Stamm A das nicht vermochte. Daraus schließt W. auch auf eine „nahe Verwandtschaft“ mit Stamm D. Dieser konnte das Serum Wickler aber nur schwach absättigen.

Da nun. trotz der Verwandtschaft zu A der Stamm Wickler das Serum D absättigte, was A nicht kann, so erklärt Wassermann den Castellanischen Versuch für unzuverlässig.

Diese Schlußfolgerung ist jedoch mit dieser Begründung nicht annehmbar, da verschiedene schwere Einwendungen gemacht werden können:

1. braucht der Stamm Wickler, trotzdem sein Serum von A stark abgesenkt wird, kein A-Stamm zu sein. Er könnte z. B. ein B-Stamm sein. Dies hätte dem Verf. aus der Arbeit von Kruse bekannt sein müssen. Es fehlt hier also Absättigung eines Serum A mit Stamm Wickler.

2. Wenn Stamm Wickler doch ein A-Stamm ist, so kann die starke Absenkung des D-Serums trotzdem auf Richtigkeit beruhen, wie Tabelle XI dieser Arbeit beweist, wo ebenfalls starke Absenkung (von 8000 auf 1000) des D-Serums durch den A-Stamm vorliegt.

Daß die Absättigung mit Stamm A bei Wassermann nicht absenkte, ist kein vollgültiger Gegenbeweis, da nichts darüber mitgeteilt wird, ob die Absättigung mit genügendem Material vorgenommen wurde. Auch wären da Wiederholungen notwendig gewesen.

Daß bei den Versuchen Wassermanns wirklich ungenügende Absättigungen vorkamen, beweist seine Tabelle VII, wo ein Stamm nicht einmal den Titer seines eigenen Serums absenkte. Ueber Wiederholungen wird auch hier nichts berichtet.

Bei dieser Tabelle VII besteht überdies eine Differenz mit dem Text. Nach Ausweis der Tabellen VI und VII sind die Stämme II und III gegenüber den zugehörigen Seren durchaus in gleichem Sinne wirksam. Im Text wird das Gegenteil behauptet. Aber selbst wenn es sich in Tabelle VII um einen Druckfehler handeln sollte, so wäre der verschiedene Ausfall noch kein Beweis gegen den Castellanischen Versuch, wie das Verhalten der Stämme A und B zum Beispiel lehrt.

Wir haben jedenfalls, wie nochmals betont sei, für die Abgrenzung der Rassen mit der Absättigung die besten Resultate gehabt.

Ebensogut zeigte sie aber in jedem Falle die Verwandtschaft der 5 Rassen. Auf jeder Tabelle sehen wir bei allen Stämmen zum mindesten geringe Absenkungen.

Besonders deutlich zeigt sich das auch bei der Absättigung des polyvalenten Serums. Der Stamm A, der ja fast mit allen übrigen Gruppenmitgliedern nahe Beziehungen hat, nimmt auch hier wieder das meiste heraus usf.

So zeigen uns diese Versuche, daß die Pseudodysenteriegruppe serologisch sehr gut umgrenzt ist. Diese Bazillen müssen also genetisch eng zusammen gehören, sie sind nicht willkürlich zusammengetan; ihre gemeinsam positive Eigenschaft berechtigt uns dazu, sie zu einer Gruppe mit einem Namen zusammenzufassen. Und wenn noch weitere Pseudodysenteriebazillen gefunden werden sollten, dann müßte man von ihnen verlangen dürfen, daß sie harmonisch in diesen Kreis eintreten.

Zwischen dieser Gruppe und den Schmitz-Stämmen ließen sich ebensowenig, wie zu dem Shiga-Kruse-Bazillus serologische Beziehungen feststellen. (G. C.)

Nachdruck verboten.

Ueber inagglutinable Stämme des Bacterium dysenteriae (Shiga-Kruse).

Von stud. med. **R. Bauch.**

Das Wesen des Agglutinationsvorganges liegt nach den bisherigen Forschungsergebnissen in einer spezifischen Bindung zwischen dem Agglutinin des Serums und dem Agglutinogen des Bazillus. Diese Bindung hat die makroskopisch sichtbare Ausflockung der Bakterienaufschwemmung zur Folge. Unter Inagglutinabilität eines Bakteriums ist das Ausbleiben der Ausflockung trotz Einwirkung des spezifischen Serums zu verstehen.

Paul Th. Müller nimmt auf Grund seiner im Experiment gemachten Beobachtungen an, daß bei inagglutinablen Stämmen aus sonst leicht und gut agglutinierbaren Bakteriengruppen, wie der Typhus-Coli-Gruppe, eine verminderte Bindungsfähigkeit für das Agglutinin des Serums vorliegt, oder, in Ehrlichs Sprache ausgedrückt, daß bei inagglutinablen Stämmen eine Verminderung der Rezeptorenzahl, bzw. der Avidität der Rezeptoren zu dem spezifischen Agglutinin eingetreten ist. Im Anschauungskreise der Seitenkettentheorie ist deshalb die Inagglutinabilität als ein infolge von Inaktivitätsatrophie eingetretener Rezeptorenschwund bezeichnet worden. Porges dagegen will diese Erscheinung auf Verhältnisse mehr chemisch-physikalischer Natur beziehen. Er wies nach, daß die eine serologische Speziesdifferenzierung nicht zulassende Inagglutinabilität der Kapselbakterien — Pneumokokken, Pneumobazillen und Rhinosklerombazillen — auf dem erheblichen Gehalt der Bakterienleiber an Proteinsubstanzen beruht. Zerstörung des Proteins hatte auch Zerstörung der Inagglutinabilität zur Folge. Kapselbakterien, deren Eiweiß durch einstündiges Erhitzen auf 100° denaturiert war, gaben mit ihren Immunseris typische und spezifische Agglutination bis zu ziemlich hohen Titerwerten. Dementsprechend sieht Porges die Ursache des Ausbleibens der sichtbaren Agglutination von Angehörigen der Typhus-Coli-Familie in ihrem wechselnden Gehalt an Proteinstoffen. Inagglutinable Stämme besitzen nach ihm größere Proteinmengen, die die Stabilität der Bakteriensuspension erhöhen und so, trotz Bindung zwischen Agglutinin und Agglutinogen, die sichtbare Ausflockung verhindern;

umgekehrt enthalten spontan ausflockende Stämme nur geringe Mengen von Protein. Ein anderer, nicht unwesentlicher Faktor ist ebenfalls von Porges klargelegt worden. Eine Aufschwemmung gut agglutinabler Typhusbazillen, die durch Erhitzung auf 80° inagglutinabel geworden war, ließ sich durch mehrmaliges Auswaschen mit NaCl-Lösung wieder agglutinabel machen. Hier mußte ein Hemmungskörper angenommen werden, der die Inagglutinabilität durch Erhöhung der Stabilität der Aufschwemmung herbeiführt. Im Waschungswasser fand er durch Fällungsreaktionen ein Nukleoproteid, das durch das Erhitzen aus dem Bakterienprotein abgespalten war und das für die agglutinationshemmende Wirkung verantwortlich zu machen war. Auf ähnliche Verhältnisse werden wohl manche Befunde von inagglutinablen Stämmen zurückzuführen sein.

Die Bezeichnung „inagglutinable Stämme" beschränkt sich vorläufig fast ausschließlich auf Angehörige der Typhus-Coli-Gruppe, der bisher aus praktischem Interesse am gründlichsten durchgearbeiteten Bakterienfamilie, und innerhalb dieser hauptsächlich auf die nahe verwandten Typhus- und Paratyphus-Bazillen. Befunde von inagglutinablen Stämmen der Ruhrgruppe sind nur ganz vereinzelt in der Literatur niedergelegt und beziehen sich nur auf die Pseudodysenteriebazillen. Genauere Bearbeitungen inagglutinabler Stämme des typischen Shiga-Kruse-Bazillus liegen unseres Wissens nicht vor. Kruse, der Altmeister der Ruhrforschung, gibt auf dem Warschauer Kongreß 1916 nur als allgemeine Erfahrung an, daß frisch gezüchtete Ruhrstämme mitunter schlecht oder gar nicht agglutinieren.

Eine recht erhebliche Schwierigkeit für das bloße Auffinden inagglutinabler Ruhrstämme liegt schon in der Methodik des untersuchenden Bakteriologen begründet. Wenn man, wie Lentz und Lüdtke dies vorschlagen, und wie es in Heimats- und Feldlaboratorien vielfach und gern geübt wird, eine „verdächtige" Kolonie in orientierender Agglutination auf dem Deckglase prüft und erst bei positivem Ausfall eine kulturelle Untersuchung der Kolonie für notwendig erachtet, so werden natürlich mit konstanter Sicherheit die inagglutinablen Stämme und in recht erheblicher Prozentzahl die schwer agglutinablen dem Untersucher entgehen. Vermeiden lassen sich derartige Versager durch ein Vorgehen, das zuerst das kulturelle Verhalten und darauf fußend die agglutinatorischen Verhältnisse des verdächtigen Stammes auch in zeitlicher Hinsicht, d. h. nach mehrstündigem Verweilen im Brutschrank, berücksichtigt. Stämme, die dann inagglutinabel bleiben, werden meist, weil atypisch, als nichtpathogen beiseite gelegt.

Wir fanden nun neben zahlreichen typischen Shiga-Kruse-Bazillen auch eine Anzahl von Stämmen (25), die vollkommen das kulturelle Bild des Shiga-Kruse boten, die aber vorerst agglutinatorisch nicht identifiziert werden konnten.

Anfangs mußte sich die Bearbeitung dieser Stämme auf zwei Wege beschränken: 1) Ein verloren gegangenes Agglutinationsvermögen durch mehrmaliges Züchten von Nährboden zu Nährboden wiederherzustellen, ein Verfahren, das schon bei anderen inagglutinablen Stämmen geübt wurde; 2) einstündiges Erhitzen der Bakterienaufschwemmung auf 100°, das von Porges für die Kapselbakterien eingeführte Verfahren. Die Nährbodenpassagen wurden 5—6mal in täglichem Abstande durchgeführt, das Erhitzen anfangs im Wasserbade, späterhin im kochenden Dampftopfe 1 Stunde lang vorgenommen.

Das kulturelle Verhalten der gezüchteten, nicht agglutinierbaren Stämme war, mit nur unwesentlichen individuellen Abweichungen, für Shiga-Kruse-Bazillen typisch und gleichmäßig. Geprüft wurde Gram-Färbbarkeit, Beweglichkeit (24-stündige Bouillon), Verhalten in Lackmusmolke, Vergärung von Milch- und Traubenzucker-Agar, von Mannit,

Maltose und Saccharose (als Lackmusagarplatten), Verhalten in Milch und Gelatine und Indolbildung (Nachweis nach Ehrlich).

Durch die beiden angegebenen Verfahren konnten die Stämme nach ihrem agglutinatorischen Verhalten in 3 Gruppen eingeteilt werden:

1) Stämme, die sowohl nach Nährbodenpassagen als auch nach der Kochbehandlung agglutiniert wurden;

2) Stämme, bei denen die Nährbodenpassagen versagten, die aber durch die Kochmethode eindeutig bestimmbar wurden;

3) Stämme, die weder durch Nährbodenpassagen, noch durch die Kochmethode agglutinatorisch identifiziert werden konnten.

I. Stämme mit wiedergewonnener Agglutinabilität durch Nährbodenpassagen und durch das Kochverfahren.

Neun Stämme konnten in dieser Gruppe zusammengefaßt werden. Die im folgenden angegebenen Werte gelten als Endtiter der nach 24-stündigem Brutschrankaufenthalt beurteilten Agglutinationsproben. Benutzt wurden Eselsera vom Kaiserlichen Gesundheitsamt mit dem Titer 1:2000 für Shiga-Kruse, von 1:10000 für Flexner und Y.

Stamm I. Dar., aus schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:1600 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm II. Dar., aus schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:1000 +	Flexn. 1:200 —	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:1000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm III. Dar., aus schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm IV. Petr., aus schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:3200 +	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:3200 +	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 +
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm V., Kl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 +
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm VI. Ho., aus normalem Stuhl mit Schleimumhüllung.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 (+)	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm VII. Bött., aus blutig-schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 +	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 +
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm VIII. Ch., aus schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 (+)	Flexn. 1:100 +	Y 1:100 +
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:3200 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:1600 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 +
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm IX. Sp., aus blutig-schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 (+)	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 (+)
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Auffallend ist vor allem der Erfolg des Kochverfahrens, der mit den durch Nährbodenpassagen erzielten Werten parallel läuft, sie in einigen Fällen sogar übertrifft. Sämtliche Stämme agglutinieren, nach beiden Verfahren behandelt, zum mindesten bis zur halben Titergrenze des Shiga-Kruse-Serums, die Mehrzahl bis zur vollen und einige darüber hinaus. Die Stämme sind also serologisch durchweg zum Bacterium dysenteriae Shiga-Kruse zu rechnen.

Interessant sind die Stämme VI und VII, die, frisch aus dem Stuhl gezüchtet, eine schwache Gruppenreaktion mit Flexner-Serum zeigen, während ihre eigentliche Shiga-Kruse-Hauptagglutination nicht zutage tritt. Stamm VIII wird daneben auch noch von Y-Serum beeinflußt. Noch ausgeprägter und deutlicher ist das gleiche Verhalten bei den Stämmen der 2. Gruppe.

II. Stämme mit wiedergewonnener Agglutinabilität durch das Kochverfahren, nicht durch Nährbodenpassagen.

Hierher gehören 4 Stämme, die im kulturellen Bilde vollkommen mit den übrigen übereinstimmen.

Stamm X. Um., aus schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:3200 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm XI. Petr.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 (+)	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:200 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm XII. Reich., aus normalem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 +	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:800 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Stamm XIII. Böh.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 +	Y 1:100 +
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:2000 +	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:400 +	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Bei diesen Stämmen tritt ein krasser Unterschied in den Ergebnissen der beiden Verfahren auf. Die Nährbodenpassagen versagen, während das Kochverfahren ganz eindeutige Ergebnisse liefert. Es wäre immerhin möglich, diese Differenz, trotz des negativen Ausfalls der Kontrollproben mit Normaleselserum und NaCl-Lösung, auf eine unspezifische Aus-

flockung der durch die Erhitzung stark veränderten Bakterien zu beziehen. Diese Annahme wurde aber entkräftet durch eine nach späterer Zeit einsetzende, erneute Prüfung der Stämme. 2 Monate nach der ersten Bearbeitung, während deren sie in Abständen von 14 zu 14 Tagen überimpft wurden, erwiesen sie sich als vollkommen typisch und spezifisch agglutinabel geworden. Der erste negative Befund nach Nährbodenpassagen lag also nur an der zu geringen Zahl der Ueberimpfungen oder der zu geringen Zeit, die seit der Züchtung aus dem Menschenkörper verstrichen war.

Ein Stamm dieser Gruppe wurde auch im Tierversuch geprüft. Orientierend war festgestellt worden, daß die maustödliche Dosis einer 24-stündigen Bouillonkultur typischer Shiga-Kruse-Stämme bei intraperitonealer Injektion bei 0,2 ccm liegt. Der Tod erfolgte dann innerhalb von 5 Tagen unter Lähmungen und Krämpfen. Die heilende Dosis des antitoxischen Serums „Ruete-Enoch“ betrug 0,1 ccm, während Normalpferdeserum gar keine Schutzwirkung entfaltete. Parallel geprüft wurde Stamm XIII, Böh. Die zweifach letale Dosis = 0,4 ccm tötete innerhalb von 3 Tagen; 0,2 ccm Ruhrserum „Ruete-Enoch“ hob die Giftwirkung auf. Ein Versuch an einem 2100 g schweren Kaninchen mit 3 Wochen bebrüteter und durch Ueberschichtung mit Toluol keimfrei gemachter Bouillon ergab schon in 0,5 ccm bei intravenöser Injektion tödliche Wirkung in 5 Tagen. Stamm XIII, Böh., produziert also ein typisches Ruhrtoxin, das durch spezifisches Antitoxin neutralisiert wird. Wir glauben, nicht fehlzugehen, wenn wir auch für die anderen Stämme das gleiche Verhalten annehmen.

Die bei 2 Stämmen der 1. Gruppe erwähnte Erscheinung tritt noch auffallender bei den Stämmen XI, XII und XIII auf. Frisch gezüchtet, sind sie nicht als völlig inagglutinabel zu bezeichnen: Durch Flexner-Serum werden sie schwach ausgeflockt; nach den Nährbodenpassagen agglutinieren sie mit Flexner-Serum weit stärker als vorher (Stamm XII sogar bis 1:800), während Shiga-Kruse-Serum sie noch gar nicht beeinflußt. Derartige Stämme können also bei Anwendung des Passageverfahrens und nur geringer Anzahl von Umzüchtungen leicht zu Fehldiagnosen führen. Beim Kochverfahren dagegen war durch das hohe Auftreten der Shiga-Kruse-Agglutination jedes Mißverständnis von vornherein ausgeschlossen. Eine Erklärung für diese Erscheinung kann nicht gegeben werden, da es uns zur Zeit der Züchtung aus äußeren Gründen nicht möglich war, durch genau quantitativ ausgeführte Bindungsversuche in die feineren Verhältnisse der agglutinogenen Substanz Einsicht zu gewinnen.

III. Stämme mit negativem Ausfall der Agglutination nach Nährbodenpassagen und Kochmethode.

Bei diesen durch die angewendeten Methoden nicht zu identifizierenden Stämmen mußten zwei Wegweiser als bestimmend für die weitere Untersuchung angesehen werden. Einerseits mußte versucht werden, sie auf irgendeine Weise doch noch zur Ruhrgruppe schlagen zu können, andererseits mußten in indirekter Beweisführung Tatsachen gefunden werden, auf Grund deren sie sicher von der Ruhrgruppe abzutrennen waren. Hierfür wurde noch der andere, von Porges ausgearbeitete Weg — Erhitzen auf 80° in saurer Lösung und nachfolgende Neutralisation — benutzt, ferner Herstellung von agglutinierenden Seris mit den betreffenden Stämmen, Bindungsversuche mit Shiga-Kruse-

Agglutininen, Prüfung auf Toxinbildung und Tierpathogenität. Eine Anzahl der im Laufe der Zeit isolierten Kulturen, die durch ihr Verhalten bei der 1. Prüfung in Lackmusmolke, Bouillon, Milch- und Traubenzuckeragar als ruhrähnlich erschienen waren, fiel schon durch weitergehende kulturelle Untersuchung fort. So fanden wir Stämme, die Milch nach 5—6 Tagen gerinnen ließen, andere, die Gelatine in mehr oder minderem Grade verflüssigten. Wieder andere erwiesen sich bei Passagen von Bouillon zu Bouillon, einem von Oberarzt Dr. Hamburger eingeführten Verfahren, als beweglich werdend und ließen sich auf Grund einer nach mehrtätiger Bebrütung auftretenden intensiven Bläuung der Lackmusmolke als atypische Vertreter des Faecalis alcaligenes erklären. Nach dem Ausschluß dieser Stämme blieben noch 12 Kulturen zurück, die sich vollkommen dem eingangs gegebenen Bilde einfügten.

Stamm XIV. Gl., aus geformtem Stuhl mit Schleimbelag.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 (+)
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

1/2 Stunde bei 80° in saurer Lösung, dann Neutralisation mit n/4 NaOH:

Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
	Normalesel 1:100 —	NaCl —

Bindungsversuch: Nach 24-stündiger Absorption von Shiga-Kruse-Agglutininen bei 37° sind keine Agglutinine gebunden. Ein typischer Shiga-Kruse-Stamm wird durch das Absorptionsserum bis zur Titergrenze 1:2000 ausgeflockt.

Toxinversuch: 1,5 ccm 3-wöchiger, abgetöteter (Toluol) Bouillonkultur wird einem Kaninchen von 2300 g intravenös injiziert. Keine Krankheitserscheinungen innerhalb 3-wöchiger Beobachtungsdauer.

Mausversuch: 0,4 ccm 24-stündiger Bouillonkultur, intraperitoneal injiziert, erweisen sich als unschädlich.

Der vorliegende Stamm besitzt also, wie aus dem Bindungsversuch hervorgeht, keine serologischen Beziehungen zum echten Shiga-Kruse-Bazillus. Auch die typische Pathogenität und Toxizität des Shiga-Kruse geht ihm ab. Er wird demnach von dem echten Shiga-Kruse-Typus abzutrennen sein.

Ueber seine systematische Stellung gab ein mit ihm hergestelltes Kaninchenimmunserum Aufschluß:

Verdünnung	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	NaCl
Stamm XIV	++	++	+	+	+	(+)	—
Shiga-Kruse	—	—	—	—	—	—	—
Flexner	—	—	—	—	—	—	—
Y	++	+	+	(+)	—	—	—

Das Serum beeinflußt also Shiga-Kruse- und Flexner-Stämme gar nicht, dagegen werden Y-Stämme bis zu ziemlich hohen Werten agglutiniert.

Der Stamm XIV Gl. ist somit als Pseudodysenteriebazillus mit mangelndem Gärungsvermögen für Mannit anzusehen. Von Kruse sind derartige Stämme als seltene Funde angegeben. Gezüchtet wurde er aus einem chronischen Ruhrstuhl nach dem eigentlichen Ablauf der Erkrankung. Der Fall selbst verlief mittelschwer bis leicht mit typischen Ruhrsymptomen. Während der Zeit der blutig-schleimigen Stühle konnten

schon echte und typische Shiga-Kruse-Bazillen gezüchtet werden, so daß die Diagnose also bakteriologisch bereits feststand. Späterhin ergaben die Patientenstühle noch weiter typische Dysenteriebazillen. Wenn es erlaubt ist, aus einem Nebeneinander eine Entwickelungsfolge anzunehmen, so wäre hier an einen atavistischen Rückschlag echter Dysenteriestämme auf Pseudodysenterie zu denken.

Die beiden nächsten Stämme XV und XVI stimmen in ihrem serologischen Verhalten vollkommen überein.

Stamm XV. Na., aus normalem Stuhl.
Stamm XVI. Bah., aus dünnflüssigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Bindungsversuch: Nach 24-stünd. Absorption bei 37° sind keine Shiga-Kruse-Agglutinine gebunden. Ein typischer Shiga-Kruse-Stamm wird durch das Absorptionsserum bis zum Titerwert 1:2000 ausgeflockt.

Durch das Serum des Stammes XIV Gl. werden beide selbst in den niedrigsten Verdünnungen nicht beeinflußt.

Im Mausversuch besitzen sie keine Pathogenität. 0,4 ccm 24-stündiger Bouillonkultur intraperitoneal gegeben, beeinträchtigen das Wohlbefinden der Versuchstiere in keiner Weise.

Die Stämme gehören demnach serologisch und in ihrer Mauspathogenität sicher nicht dem Shiga-Kruse-Typus an. Auch das klinische Erkrankungsbild der Patienten, aus deren Stühlen sie gezüchtet wurden, konnte nicht als Ruhr, sondern als Dickdarmkatarrh ohne blutige oder schleimige Beimengungen angesehen werden. Zu welcher Bakteriengruppe sie systematisch zu rechnen wären, läßt sich aus vorliegendem nicht feststellen.

9 weitere Stämme[1]) wichen durch eine in 3-tägig bebrüteter Bouillon auftretende Indolbildung von dem Shiga-Kruse-Bazillus ab. Ihr Verhalten in den anderen Kulturmedien war sonst vollkommen typisch. Der serologische Befund war bei allen identisch.

Stamm XVII. Kr., aus schleimigem Stuhl.

Frisch gezüchtet:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
Gekocht:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —
Nach Nährbodenpassagen:	Sh.-Kr. 1:100 —	Flexn. 1:100 —	Y 1:100 —
		Normalesel 1:100 —	NaCl —

Bindungsversuch: Shiga-Kruse-Agglutinine werden nicht gebunden. Das Absorptionsserum agglutiniert einen typischen Shiga-Kruse-Stamm bis zur Titergrenze.

Toxinversuch: 3 Wochen alte, sterile Bouillonkultur wird in Menge von 0,6 ccm einem Kaninchen von 2100 g intravenös injiziert. Tier bleibt ohne Krankheitserscheinungen am Leben.

Mausversuch: Stamm XVII. Kr., 0,4 ccm 24-stündiger, lebender Bouillonkultur intraperitoneal. Tier bleibt gesund.

Stamm XXII. Sa., 0,4 ccm 24-stündiger, lebender Bouillonkultur intraperitoneal. Tier bleibt gesund.

Diese Stämme weichen also sowohl in serologischer Beziehung, wie in ihrer biologischen Wirksamkeit vom Shiga-Kruse-Typus ab. Auch durch ein mit Stamm XXII. Sa., erzeugtes Kaninchenimmunserum konnten sie nicht weiter bestimmt werden. Das Serum agglutinierte Dysenterie- und Pseudodysenteriestämme überhaupt nicht, die heterologen Stämme wurden zwischen 1:100 und 1:800 bei einem Titer von 1:400

1) Ueber diese Gruppe von Stämmen, die wir nach dem ersten Funde als Salariew-Stämme bezeichneten und auch späterhin wiederholt züchten konnten, wird Herr cand. phil. Gehrmann in einer Dissertationsarbeit eingehender berichten.

für den homologen Stamm ausgeflockt. Für eine ätiologische Bedeutung dieser Keime bei der Menschenerkrankung konnten keine Anhaltspunkte gewonnen werden. Zwar wurden sie teils aus blutig-schleimigen, teils nur dünnflüssigen und normalen Stühlen gezüchtet, ferner konnten weder vorher, noch nachher bei wiederholten Untersuchungen typische Vertreter der Dysenterie- oder Pseudodysenteriegruppe isoliert werden, aber das Fehlen von spezifischen Agglutininen im Patientenserum spricht doch gegen ihre Erregernatur. Vom Shiga-Kruse-Typus sind sie also mit Sicherheit abzutrennen, wenngleich die Frage nach ihrer systematischen Zugehörigkeit offen gelassen werden muß.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend sind also die Stämme I bis XIII als inagglutinable Shiga-Kruse-Bazillen anzusehen. Stamm XIV ist ein Pseudodysenteriestamm ohne Gärungsvermögen für Mannit, und die Stämme XV bis XXV gehören sicher nicht zum Formenkreise der Shiga-Kruse-Ruhr. Diese Anzahl inagglutinabler Shiga-Kruse-Stämme würde auf unsere im Laufe der Ruhrepidemie 1916 überhaupt gezüchteten Dysenteriestämme den recht erheblichen Satz von 10 Proz. ausmachen. Diese 10 Proz. gehen also bei der häufig geübten, orientierenden Agglutinationsprobe im Serumtropfen mit Sicherheit für die Diagnose verloren. Das Nährbodenpassageverfahren läßt wohl noch einen Teil davon erkennen, wenn auch nicht immer eindeutig (Stämme der Gruppe II), verzögert aber die Diagnose um recht erhebliche Zeit, abgesehen von dem großen Nährbodenverbrauch. Bei dem Kochverfahren dagegen — „Kochagglutination“, wie es in unserer Laboratoriumssprache genannt wird — fallen diese Nachteile fast gänzlich fort. Sie ergibt spezifische und schnelle Resultate, da es sich nur darum handelt, genügende Kulturmengen zum Ansetzen der Agglutinationsreihen zu erlangen, was schon nach 6-stündiger Bebrütung möglich ist. Der geringe Aufwand an Zeit (1 Stunde Kochen) ist wohl für die Hinausschiebung der Diagnose nicht weiter zu veranschlagen.

Noch ein Wort zur Bezeichnung „inagglutinabel“. Die Stämme der 3. Gruppe wird man trotz ihrer kulturellen Uebereinstimmung mit dem Shiga-Kruse-Bazillus nicht als „inagglutinable Shiga-Kruse-Stämme“ bezeichnen können, da sie ja gar keine serologische Beziehung zum Shiga-Kruse besitzen. Man wird also die Bezeichnung „inagglutinabler Stamm“ erst retrospektiv nach Prüfung des Bindungsvermögens oder nach positivem Ausfall der „Kochagglutination“ festlegen können.

Für ein gesetzmäßiges Auftreten und für die Entstehungsweise unserer gezüchteten inagglutinablen Shiga-Kruse-Stämme konnten keine Anhaltspunkte gewonnen werden. Sie fanden sich über die ganze Krankheitsdauer verstreut, häufig neben typisch agglutinablen, sowohl in ausgesprochenen Ruhrstühlen, wie in fäkulenten der Rekonvaleszenz oder später Krankheitszeit.

Zum Schluß muß ich noch Herrn Oberarzt Dr. Hamburger, dem Leiter des Laboratoriums, für die Erlaubnis zur Durchführung der Arbeit und die jederzeit gütigst gegebenen Ratschläge auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen. (G. C.)

Agglutination mit Leichenserum, ein Beitrag zur Frage der Ruhrdiagnose.

[Aus der bakteriologischen Abteilung des Festungslazarettes in Mainz (Leiter: Stabsarzt Dr. G. B. Gruber).]

Von Priv.-Doz. Dr. **G. B. Gruber,**
fachärztl. Beirat f. pathol. Anatomie i. d. Festung Mainz,
und Dr. **Albert Schaedel.**

Die Möglichkeit der autoptischen Krankheitsfeststellung am Obduktionstisch macht den pathologischen Anatomen von mancher zeitraubenden und diffizilen Laboratoriumsmethode unabhängig, die der Kliniker bei seinen Untersuchungen hoch einschätzt, um zur endgültigen Diagnose zu kommen. Doch hat sich gezeigt, daß der Pathologe zur differentiellen Diagnose ätiologisch verschiedenartiger, morphologisch gleichartig ausgeprägter Sektionsbilder der bakteriologischen Tätigkeit nicht entraten kann.

Da ist es nun sehr einfach, wenn er, wie dies etwa für die Galle der typhös Erkrankten zutrifft, jederzeit ein einfach und erfolgreich zu kultivierendes Ausgangsmaterial zur Verfügung hat, so daß er aus dem Angehen oder Nicht-angehen der erwarteten Bakterienkultur einen richtigen Schluß ziehen kann. Schwieriger ist es schon bei den Meningitiden, deren Eiter häufig genug, wenn er der erkalteten Leiche entnommen wurde, nicht mehr mit Erfolg zur Kultur verwendet werden kann. Ganz besonders ergebnislos bleibt bei Fällen bazillärer Ruhr das Bemühen, aus dem Leichendarm den Erreger oder die Erreger mit dem Züchtungsverfahren herauszufangen.

Hinsichtlich der Dysenterie teilt der pathologische Anatom bekanntlich den Mißerfolg der Bazillenfeststellung mit der klinischen Bakteriologie, die oft genug auch nur bei einem recht kleinen Teil der Fälle zum Ziele führt, wenn nicht die Möglichkeit besonders beschleunigter Verarbeitung lebenswarmer Stühle in großer Ausdehnung vorliegt. Deshalb hat man sich in weitgehendem Maße neuerdings der Untersuchung des Krankenserums mittels der Gruber-Widalschen Prüfung auf Ruhragglutinine bedient, um in Fällen von hämorrhagischem oder schleimigem Darmkatarrh die Differentialdiagnose „Ruhr“ zu stellen. Nach den Erfahrungen, die wir selbst an einem großen klinischen Untersuchungsmaterial von Soldaten (also Typhus-Schutzgeimpften) und bürgerlichen Personen (also nicht Typhus-Schutzgeimpften) sammeln konnten, ist man mit dieser Methode bis zu einem gewissen Grade befähigt, unter Berücksichtigung bestimmter Einwände, die Diagnose der Bazillenruhr zu sichern.

Wir haben versucht, auch in Fällen von autoptisch festgestellter Dysenterie die Agglutination zur Klärung der Aetiologie heranzuziehen — vor allem deshalb, weil manchmal die Darmaffektion als Nebenbefund bei sonstigem schweren, zum Tode führenden Leiden vorlag, und es fraglich sein konnte, ob die Darmaffektion als Ruhr oder etwa als Folge einer Urämie aufzufassen sei, oder ob — wie bei schwer Rückenmarkskranken — aus nervösen Gründen es zu mechanisch bedingten, geschwürigen und sekundär entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut gekommen.

Es ist nötig, hier einige Worte zu der Tatsache anzufügen, daß von einzelnen Autoren, so von Erich Meyer in seiner trefflichen Neubearbeitung des Lenhartz-Meyerschen Leitfadens „Mikroskopie und Chemie am Krankenbett" (8. Aufl. S. 52), es als falsch bezeichnet wird, die Agglutination des Blutserums zur Ruhrdiagnose heranzuziehen, „da auch nicht spezifische Dysenterien einen hochwertigen Agglutinationstiter gegen Ruhrbazillen aufweisen können". Danach wären unsere Untersuchungen, über die in den nachstehenden Abschnitten berichtet wird, müßig gewesen. Es scheint uns aber, daß der Bekundung Erich Meyers dann keine so allgemeine Berechtigung zukommt, wenn in kritischer Weise beim Agglutinationsversuch vorgegangen wird und wenn die Möglichkeiten spontaner Agglutination usw. bedacht werden. Wir konnten gerade von unseren vergleichenden Untersuchungen der Agglu-

Tabelle I.

Agglutinationsuntersuchung mit Ruhrbazillen am Serum von nicht ruhrkranken, aber gegen Typhus geimpften Soldaten.

Fall	Ruhrstämme	Agglutinationstiter						
		1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
W.	Sh.	++	++	+	0	0	0	0
	Fl.	+	+	0	0	0	0	0
	Y.	+	+	+	0	0	0	0
K.	Sh.	++	++	+	0	0	0	0
	Fl.	++	++	+	0	0	0	0
	Y.	++	++	+	0	0	0	0
W.	Sh.	++	++	++	+	0	0	0
	Fl.	+	+	0	0	0	0	0
	Y.	+	0	0	0	0	0	0
Sch.	Sh.	+++	++	++	++	++	+	+
	Fl.	++	++	+	0	0	0	0
	Y.	+++	+++	++	0	0	0	0
U.	Sh.	++	++	++	+	0	0	0
	Fl.	++	++	++	0	0	0	0
	Y.	++	++	+	0	0	0	0
F.	Sh.	++	++	++	+	0	0	0
	Fl.	++	++	+	0	0	0	0
	Y.	++	++	+	0	0	0	0
B.	Sh.	+++	+	+	0	0	0	0
	Fl.	+++	+++	0	0	0	0	0
	Y.	+++	+++	++	0	0	0	0
F.	Sh.	+++	++	+	+	0	0	0
	Fl.	+	+	+	0	0	0	0
	Y.	+	+	++	0	0	0	0
B.	Sh.	+++	++	+	0	0	0	0
	Fl.	+	+	+	0	0	0	0
	Y.	+	+	++	0	0	0	0
W.	Sh.	+++	++	++	+	0	0	0
	Fl.	++	++	+	0	0	0	0
	Y.	+++	++	++	+	0	0	0
Qu.	Sh.	+	+	0	0	0	0	0
	Fl.	+	+	0	0	0	0	0
	Y.	+	+	+	0	0	0	0
St.	Sh.	+++	++	+	0	0	0	0
	Fl.	+	+	+	0	0	0	0
	Y.	++	++	+	0	0	0	0

tinationsfähigkeit von Ruhrkeimen in verschiedenen Seris, teils von Darmgesunden, teils von Ruhrkranken, teils von Lebenden, teils von Toten Anhaltspunkte für die Grenzen in der Bewertung der Ruhrkeimagglutination erhoffen. Soweit die Untersuchungen abgeschlossen sind, werden sie hier vorgelegt. Weitere Bekundungen zur gleichen Frage behalten wir uns vor.

Unser Leichenmaterial war gemischter Natur, teils militärisch, teils bürgerlich. Es fragte sich zunächst, ob nicht am Ende schon die Tat-

Tabelle II.

Agglutinationsuntersuchungen an nichttyphusgeimpften und nicht darmkranken Patienten.

Fall	Ruhr-stämme	Agglutinationstiter				
		1:10	1:20	1:40	1:80	1:160
G.	Sh.	++	++	+	0	0
	Fl.	++	++	+	0	0
	Y.	++	+	0	0	0
L.	Sh.	+	+	+	0	0
	Fl.	+++	++	0	0	0
	Y.	+++	++	+	0	0
D.	Sh.	++	+	0	0	0
	Fl.	+++	++	++	0	0
	Y.	+++	+++	+	0	0
St.	Sh.	++	+	+	0	0
	Fl.	++	+	0	0	0
	Y.	+	+	0	0	0
A.	Sh.	++	+	0	0	0
	Fl.	+	+	0	0	0
	Y.	+	+	0	0	0
v. H.	Sh.	++	+	0	0	0
	Fl.	++	++	+	0	0
	Y.	++	++	0	0	0
B.	Sh.	+	+	0	0	0
	Fl.	+	+	0	0	0
	Y.	++	0	0	0	0
B.	Sh.	0	0	0	0	0
	Fl.	++	+	0	0	0
	Y.	+	+	0	0	0
B.	Sh.	+++	++	0	0	0
	Fl.	++	+	0	0	0
	Y.	+++	++	0	0	0
W.	Sh.	+++	++	0	0	0
	Fl.	+++	++	++	0	0
	Y.	+++	++	+	0	0
K.	Sh.	++	+	0	0	0
	Fl.	+++	++	0	0	0
	Y.	+	0	0	0	0
G.	Sh.	+++	+++	0	0	0
	Fl.	++	+	0	0	0
	Y.	+	0	0	0	0
F.	Sh.	+	(+)	0	0	0
	Fl.	+	0	0	0	0
	Y.	+	+	0	0	0
B.	Sh.	0	0	0	0	0
	Fl.	+	++	0	0	0
	Y.	+	+	0	0	0

sache der überstandenen Schutzimpfungen gegen Typhus bei Militärpersonen auch Partialagglutinine für die verschiedenen Ruhrstämme im Blutserum der Geimpften hervortreten ließe. Diese Vorfrage bestätigte sich, und zwar fanden sich positive Agglutinationswerte für den Bazillus Shiga-Kruse, den Flexnerschen und den Y-Bazillus in vorstehenden Verdünnungen (Tab. I).

Die letzte Impfung bei diesen Personen lag 3—11 Monate zurück. Im allgemeinen überstieg die höchste Titerverdünnung 1:160 für positive Ruhrbazillenagglutination nicht. Nur ein Mann (Sch.) zeigte für Shiga-Kruse-Bazillen ein noch intensiveres Agglutinationsvermögen, wobei aber dahingestellt bleiben muß, ob er nicht im Felde, ohne es zu wissen, an Ruhr erkrankt war.

Immerhin erschienen die Verdünnungszahlen recht groß bei den

Tabelle III.
Agglutinationsuntersuchungen an Leichen von nicht ruhrkranken und nicht typhusgeimpften Personen.

Fall	Ruhrstämme	Agglutinationstiter			
		1:10	1:20	1:40	1:80
J.	Sh.	+++	++	+	0
	Fl.	+++	+++	0	0
	Y.	+++	+	0	0
R.	Sh.	+++	++	0	0
	Fl.	++	++	0	0
	Y.	++	++	+	0
A.	Sh.	+++	+	0	0
	Fl.	++	+	0	0
	Y.	++	+	0	0
B.	Sh.	++	++	+	0
	Fl.	+	+	0	0
	Y.	+++	++	0	0
K.	Sh.	0	0	0	0
	Fl.	+	0	0	0
	Y.	+++	+	0	0
A.	Sh.	++	+	0	0
	Fl.	+	+	0	0
	Y.	++	++	0	0
E.	Sh.	+++	+	0	0
	Fl.	++	++	+	0
	Y.	+++	++	+	0
M.	Sh.	++	++	++	0
	Fl.	++	+	+	0
	Y.	++	++	0	0
E.	Sh.	0	0	0	0
	Fl.	++	+	0	0
	Y.	+	0	0	0
K.	Sh.	+	0	0	0
	Fl.	++	0	0	0
	Y.	++	+	0	0
B.	Sh.	0	0	0	0
	Fl.	0	0	0	0
	Y.	+	0	0	0
H.	Sh.	+	+	0	0
	Fl.	+	+	0	0
	Y.	++	++	0	0

gefundenen Agglutinationen. Deshalb prüften wir das Agglutinationsvermögen für die gleichen Ruhrbazillen auch am Serum von nicht geimpften Personen, wobei sich vorstehende Werte ergaben (Tab. II).

Bei dieser Reihe wurden tatsächlich positive Agglutinationswerte für Ruhrkeime gefunden, allein sie hielten sich in engeren Grenzen; die äußerste Serumverdünnung bei positiver Agglutination betrug noch nicht 1:80.

Um zu sehen, ob der Eintritt des Todes den Durchschnitt des Agglutinationstiters gegenüber den gleichen Bazillenstämmen beeinflußt, kamen nun Leichenserumproben von nicht geimpften und nicht mit Ruhr affizierten Personen zur Untersuchung.

Aus dieser Untersuchungsreihe ergab sich, daß der Umstand des beendeten Lebens die durchschnittliche Agglutinationsbreite gegen Ruhrbazillen kaum zu verändern pflegt; es ergab sich für positive Agglutinationen ein durchschnittlich höchster Verdünnungswert von 1:40.

Wie wir nun bei Ruhrkranken eine positive Agglutination mit höheren, zum Teil recht hohen Titern zu finden gewohnt sind, so ergab auch die Leichen-Serum-Agglutination von Personen, bei denen die Obduktion Zeichen einer typischen oder ruhrverdächtigen Darmaffektion gezeigt, eine Erhöhung der Agglutinationskraft. Folgende Fälle standen uns für derartige Untersuchungen zur Verfügung:

Tabelle IV.

Agglutinationen mit dem Serum von Verstorbenen, die an Ruhr erkrankt waren.

Fall		Ruhrbazillen		
		Shiga-Kruse	Flexner	Y-Bazillen
Sch. Lebend-Serum	Höchste Verdünnungen des Serums für positive Agglutination	**1:320**	1:200	1:200
Sch. Leichen-Serum		**1:160**	1:80	1:40
G.		**1:200**	1:100	**1:200**
P.		.	**1:640**	.
Ge. Lebend-Serum		.	1:50	**1:200**
Ge. Leichen-Serum		.	.	**1:640**
F.		1:320	**1:640**	1:160
H.		**1:640**	1:320	1:80
Fall A		.	.	**1:200**
Fall B		.	.	**1:640**
L.		1:160	**1:320**	1:80

Zu dieser Tabelle, welche positive Agglutinationen mit Serumverdünnungen bis 1:640 enthält, ist hinsichtlich des Falles Sch. zu sagen, daß er bedeutend niederige Titerwerte nach dem Tote aufwies, als die Agglutination seines Lebendserums mit den gleichen Ruhrstämmen erkennen ließ. Das lag zum Teil wohl an der Tatsache, daß inzwischen Sch. schwere Blutverluste durch Darmblutungen erlitten und reichlich Kochsalzinfusionen erhalten hatte. So muß man berücksichtigen, daß es sich am späteren Serum bereits beim Grundtiter um einen Verdünnungszustand handelt, wenn man die Zahlenreihen der Lebend- und der Leichenuntersuchung hier vergleichen will. (Andererseits mögen gelegentlich auch Veränderungen in der Auswahl der zur Agglutination verwendeten Bakterien-Teststämme mitverantwortlich sein für die Titerunterschiede bei verschiedenen Agglutinationsversuchen am

gleichen Patienten.) Dies eine Beispiel ist, wie uns scheint, sehr lehrreich. Es zeigt, wie auch in der klinischen Serologie die Titerwerte mit gewaltigen Schwankungen im Säftehaushalt des Organismus sich verändern können, ohne daß dies irgendeinen weitgehenden Schluß auf die Intensität der durch die Agglutination angezeigten, spezifischen Immunität, bezw. der auslösenden Krankheit erlauben würde.

Auch sei hier der Fall Ge. noch besonders hervorgehoben: er ließ eine Erhöhung des Agglutinationstiters für Y-Ruhr nach dem Tode in bedeutendem Maße erkennen. Nebenbei gesagt, konnten in diesem, als dem einzigen Fall der Tabelle IV, Ruhrkeime im Stuhl nachgewiesen werden, und zwar gerade die bestagglutinierte Art, nämlich Y-Bazillen. — Der Fall Ge. verdient aber hinsichtlich seiner Agglutinationsverhältnisse deshalb noch besondere Aufmerksamkeit, weil es sich um eine nicht gegen Typhus geimpfte Patientin handelte, die sich förmlich unter den Augen des Arztes zu der bestehenden, scheinbar in Heilung begriffenen Ruhr einen Unterleibstyphus zuzog, an dem sie in der 2.—3. Woche zugrunde ging. Ein Nebeneinander von Ruhr und anderen Darminfekten ist ja nicht gerade selten (Paratyphus!); was aber diesen Fall lehrreich gestaltet, ist der Umstand, daß er fortlaufend bakteriologisch und serologisch untersucht werden konnte und ein schönes Bild von dem Nebeneinander der Partialagglutinine lieferte. Aus den Untersuchungsdaten sei darum das Folgende hier vermerkt:

15. Sept. 17. Klinisch Ruhr.
Stuhlprobe: Y-Bazillen nachgewiesen.
21. Sept. 17. Blutserum: Agglutination bei 1:200-Verdünnung mit Y-Bazillen positiv.
Klinisch klingt die Ruhr ab; während der Rekonvaleszenz Neuinfektion mit Typhus.
15. Okt. 17. Blutserum: Agglutination mit Typhusbazillen negativ.
" " Paratyphus-B-Bazillen negativ.
Stuhlprobe: Keine pathogenen Keime nachweisbar.
Urin: " " " "
19. Okt. 17. " " " " "
20. Okt. 17. Urin und Stuhl: Keine pathogenen Keime nachweisbar.
Blutserum: Agglutination mit Typhusbazillen positiv.
" " Paratyphusbazillen negativ.
25. Okt. 17. Leichenserum: Agglutination mit Typhusbazillen 1:320 positiv.
" " Paratyphus-A-Bazillen 1:80 posit.
" " Paratyphus-B-Bazillen 1:40 positiv.
" " Ruhr-Y-Bazillen 1:640 positiv.

Die Obduktion (24. Okt. 17) hatte, auf eine fortbestehende, schwer ulzeröse Dickdarm- und Dünndarm-Ruhr aufgepfropft, einen frischeren Typhus mit verschorfenden Geschwüren ergeben.

Es läßt dieser Fall also, im Gegensatz zu dem mit Darmblutungen komplizierten Fall Sch., dartun, wie außerordentlich die Agglutinationsfähigkeit des Blutserums mit Ruhrbazillen bis zum Tode ansteigt; sie war hier von dem gleichartigen Antikörper für Typhusbazillen noch nicht überholt.

Was läßt sich aus diesen Untersuchungen ersehen?

Sie scheinen uns erstens eine gewisse Klarheit in die Frage zu bringen, von welchem Verdünnungsgrad des Patientenserums ab eine positive Ruhragglutination als entscheidend für die klinische Diagnose betrachtet werden soll. Wir verlangten dafür im allgemeinen einen Verdünnungswert von 1:200. Fand sich bei Verdünnung von 1:100 eine zweifellose Agglutination, so sahen wir die Verhältnisse als sehr verdächtig an und legten eine nochmalige Bluteinsendung zur Vornahme der Gruber-Widalschen Reaktion nahe; aus dem Ansteigen des

Titers konnte dann gegebenenfalls ein sicherer Entscheid hergeleitet werden.

Zweitens konnte am Obduktionstisch in einigen Fällen minimaler morphologischer Darmveränderungen, die in starker katarrhalischer Schwellung, Rötung und leichten Oberflächennekrosen umschriebener Art bestanden, in Fällen, bei denen die Fahndung nach einem Erreger der Darmaffektion versagte, die Vornahme der Agglutination am Leichenserum einen bindenden Schluß ermöglichen. Auch hier möchten wir aber eine mindeste Serumverdünnung von 1:200 bei positivem Agglutinationsausfall als unterste Grenze verlangen. — In weiteren Fällen von hämorrhagisch-fibrinöser Dickdarmaffektion bei Urämischen ergab die Agglutinationsprobe für Ruhrkeime nur in der Verdünnung 1:40 noch ein positives Resultat, was für die unspezifische Natur der Darmerkrankung herangezogen wurde. Bei einem organisch Nervenkranken mit alter sterkoraler Geschwürsbildung im Mastdarm und bei einem Patienten mit präanalen Mastdarmulzerationen auf dem Boden schwerer hämorrhoidaler Phlebektasien wurde der Agglutinationstiter des Leichenserums für Ruhrbazillen noch niedriger befunden. Jedenfalls wird es von Interesse sein, weiterhin bei Darmaffizierten irgendwelcher und durchaus geklärter Art die Ruhragglutination vorzunehmen, um die Brauchbarkeit der Ruhragglutination genauer umgrenzen zu können und damit auch einen Maßstab für ihre klinische Verwendbarkeit zu erlangen.

Die Hoffnung, man könnte vielleicht aus der Höhe der äußersten Titerverdünnung bei positiver Agglutination eines bestimmten Ruhrstammes (Shiga-Kruse- oder Flexner- oder Y-Bazillen) schließen, daß die gleiche Bazillenart unzweifelhaft der Darmaffektion als Erreger zugrunde liegen müßte, scheint sich indes nicht zu erfüllen. Das zeigen auch einige der uns zur Verfügung stehenden klinischen Fälle, die zwar eine bestimmte Ruhrbazillenart durch Züchtung aus dem Stuhl erkennen ließen, bei denen aber die Gruber-Widalsche Reaktion des Blutserums den höchsten positiven Verdünnungswert für eine andere Ruhrbazillenart ergab. Ob dies an der verschiedenen Agglutinabilität der zur Reaktion jeweils verwendeten Bazillen gelegen (ob an ihrem Alter, der Art ihres Nährbodens bei der vorausgegangenen Züchtung etc.), oder ob andere Verhältnisse uns die Tatachen hier noch nicht klar genug erkennen lassen, wissen wir nicht. Da gegenwärtig ja auch die Frage zur Beantwortung aufgeworfen ist, ob und wieweit wir in den Kruseschen Pseudodysenteriestämmen B, C, D etc., bezw. in den Flexner-, Y-, Strong-Ruhrstämmen etwa Variationen des von Kruse allein als echten Ruhrerreger anerkannten Shiga-Kruse-Bazillus vor uns haben, und da hierfür die Beantwortung in klarer, überzeugender Weise noch aussteht, läßt sich über die Bewertung der Differenz des Ruhrbazillenbefundes und der Serumagglutination bei manchen Ruhrkranken heute nichts Bindendes aussagen. Muß doch auch daran gedacht werden, daß Mehrfachinfektionen mit Ruhrerregern sehr wohl möglich sind und gleichwohl sich nur ein Ruhrerreger mit der launischen Züchtungsmethode herausgreifen lassen mag. Der häufige Befund von gar nicht vermuteter Paratyphusinfektion aus den Stühlen oder dem Blut von Ruhrkranken, deren Blutserum oft in weit größerer Verdünnung den einen oder den anderen Ruhrstamm agglutinierte, als es Paratyphusbazillen zur Verklumpung brachte, kann vielleicht diese Tatsache beleuchten. Beispiele dafür zeigt die Tabelle V, die aus Resultaten aufgebaut ist, welche die hygienisch-bakteriologische Abteilung der Kgl. bayr.

Militärärztlichen Akademie als Nebenbefunde bei Ruhruntersuchungen erhalten hat.

Tabelle V.
Agglutinationsuntersuchungen und Züchtungsergebnis bei Ruhrkranken.

Fall	Aeußerste Serumverdünnung für positive Agglutination mit						Kultur-Ergebnis
	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Shiga-Kruse-Ruhr	Flexner-Ruhr	Y-Ruhr	
H.	1:800	θ	1:50	1:200	1:200	1:800	Paratyphus A aus Blut
W.	1:800	θ	1:100	1:100	1:400	1:800	„ B „ „
B.	1:400	.	1:200	1:200	1:400	1:800	„ B „ „
A.	.	.	.	1:800	1:800	1:3200	„ A „ „
H.	.	.	.	.	1:400	1:3200	„ B „ „
K.	.	.	.	.	1:400	1:800	„ B „ „
S.	.	.	.	1:400	1:200	1:3200	„ B „ „
H.	1:200	1:200	1:400	.	1:100	1:200	„ B „ „
O.	.	.	.	1:100	θ	1:400	„ A „ „
K.	1:200	θ	θ	θ	1:100	1:800	„ A „ „
T.	.	.	.	θ	θ	1:100	„ B „ „
M.	.	.	.	1:200	1:100	1:400	„ A „ „
A.	.	.	.	θ	θ	θ	„ A „ „
R.	1:400	1:400	1:400	θ	1:100	1:100	„ B „ „

Diese Ergebnisse machen es wünschenswert, jedes zur Agglutination mit Ruhrerregern eingesandte Blut nach Abscheidung des Serums in Gallenflüssigkeit zu bebrüten und dann aus diesem Gemisch eine Kultivierung von Keimen der Typhusgruppe zu versuchen. Im gleichen Sinn wird der pathologische Anatom gut daran tun, bei jedem Ruhrfall den Inhalt der Gallenblase zu Kulturzwecken zu verwenden, ebenso wie er durch den Züchtungsversuch aus dem Darminhalt und durch Agglutination des Leichenserums, im Zusammenhang mit dem Nachweis des jeweiligen Ruhrerregers, an der Klärung der Frage über die mancherseits vermutete Variabilität der Ruhrerreger wird vermehrten Anteil nehmen können. Die Teilnahme des pathologischen Auatomen am Studium solcher Fragen dürfte aber nicht unwesentlich sein, da ihm der autoptische Befund eine hervorragende Grundlage für die Kritik der Wirksamkeit der jeweiligen Krankheitserreger bietet. (G. C.)

Nachdruck verboten.

Pyämische Infektionen mit dem fusiformen Bakterium von Ghon-Mucha.

[Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der k. k. deutschen Universität in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Anton Ghon).]

Von **Maximilian Horowitz.**

Im Jahre 1909 beschrieben Ghon und Mucha ein eigenartiges fusiformes Bakterium als Erreger von fötiden metastatischen Gehirnabszessen, augenscheinlich im Zusammenhange mit einer chronischen Bronchitis bei Bronchiektasien.

Es ist dies ein unbewegliches, gramnegatives, sehr dünnes Stäbchen von verschiedener Länge, gerade oder öfters leicht gekrümmt, gewöhnlich mit spitzen Enden, ein-

zeln, seltener zu zweit, auch gekreuzt oder in kleinen Büscheln, vorwiegend aber in ungegliederten, verschieden langen, gewundenen oder krawatten- und peitschenartig verschlungenen Fäden, die oft verschieden große lockere Knäuel und Konvolute bilden, an deren Rändern sie entweder frei ausstrahlen, oder eine Schleife bilden und in den Knäuel wieder zurückkehren.

Das Bakterium wächst nur bei höherer Temperatur, ausschließlich unter anaëroben Verhältnissen, in den ersten Generationen nur in serumhaltigen Nährböden, am besten mit Zusatz von Traubenzucker, und bildet darin runde, wattenbausch-ähnliche Kolonien mit zentralem bräunlichem Kern, die zum Teil die Größe einer Erbse erreichen. Bei Lupenvergrößerung sieht man im peripheren Anteil dicht liegende feine Ausläufer. — Milch bringt es nach langer Zeit und ohne Peptonisierung zur Gerinnung und bildet in Kulturen weder Gas, noch Indol, Essigsäure, Azeton oder Methylalkohol. — Die Kulturen haben fötiden Geruch. — Für die üblichen Laboratoriumstiere ist es nicht pathogen.

Das Bakterium, das seitdem von verschiedenen Autoren in mehreren Fällen oft als alleiniger Erreger pyämischer Prozesse gefunden wurde, hat bis jetzt keinen Namen erhalten. Zwar bezeichnet es Maresch in seiner Arbeit als Ghon-Muchaschen Bazillus; doch könnte man es, um auch seine am meisten charakteristische Eigenart zu kennzeichnen, vorteilhafter das Ghon-Muchasche Peitschenbakterium benennen.

Ein morphologisch gleiches Bakterium fanden dieselben Autoren bei einem Fall von rekrudeszierender Pyämie, deren Ausgangspunkt wahrscheinlich in einer rekrudeszierenden Appendicitis gelegen war. — In einem 3. Fall von gangränöser Appendicitis mit Perforation des Wurmfortsatzes, fötidem perityphlitischem Abszeß, Peritonitis, fötiden Abszessen in der Radix mesenterii, fötider Thrombophlebitis der Vena portae und fötiden Leberabszessen fand sich morphologisch dasselbe Bakterium neben Streptococcus pyogenes.

Im Jahre 1916 veröffentlichten Ghon und Roman 2 weitere Fälle von Infektionen mit dem Bakterium von Ghon-Mucha. Im 1., von Ghon beobachteten Falle nahm die Infektion ihren Ausgang von fötiden Rectumabszessen mit Periproctitis, von wo sie durch fötide Thrombophlebitis der Vena portae zu multiplen fötiden Leberabszessen und nach Perforation eines derselben zu fötider Peritonitis geführt hatte. — Im 2., von Roman sezierten Falle mit zahlreichen Leberabszessen mußte es offen gelassen werden, ob ein ulzeröser Prozeß des untersten Ileums und der Klappe, oder ein ulzeriertes Carcinom des Rectums den Ausgangspunkt gebildet hatte.

Im Jahre 1910 veröffentlichten Kaspar und Kern einen Fall von ulzeröser Appendicitis mit fötidem retrocöcalem Abszeß, fötider Thrombophlebitis der zugehörigen Mesenterialvenen und der Pfortader, fötiden Leberabszessen, rückläufiger fötider Thrombophlebitis der Mesenterialvenen, Peritonitis im kleinen Becken und fötiden Lungenabszessen, also einen dem 3. Ghon-Muchaschen fast gleichen Fall. Auch mikroskopisch und kulturell fand sich im Eiter der Leberabszesse sowie der Lungenabszesse, welch letztere außerdem noch Haufenkokken zeigten, ein dem Ghon-Muchaschen auch tierpathognomonisch gleiches Bakterium, das aber Indol und Essigsäure bildete, geringe Gasbildung, aber keine Milchgerinnung zeigte. — Die Gasbildung wurde von den Autoren nur in pferdeserumhaltigen Nährböden beobachtet. Ghon und Mucha beobachteten in den Kulturen, für die sie nach mir mündlich zuteil gewordener Mitteilung menschliches Serum verwandten, keine Gasbildung, sahen Gasbläschen aber bei ihrem 2. Falle im Eiter eines Leberabszesses. — In einem 2. Falle, bei dem Kaspar und Kern ein dem in ihrem 1. Falle gefundenen gleiches Bakterium nachweisen konnten, hat Schlagenhaufer bei der Sektion Thrombophlebitis der Vena portae und lienalis, Leber- und Milzabszesse und eine Phlegmone der Magencardia gefunden. Die Vermutung, daß der Ausgangspunkt für die Infektion in diesem Falle im Magenprozesse zu suchen wäre, konnte histologisch nicht bestätigt werden.

Im Jahre 1915 beschrieb Maresch 3 Fälle von Pyämie mit dem Bakterium Ghon-Mucha als Erreger. — Im 1. Falle handelte es sich um eine eiterige Ostitis mit Thrombophlebitis der basalen Schädelblutleiter, eiteriger Meningitis, Thrombose der rechten Jugularvene, jauchigen Lungenabszessen und jauchiger Pleuritis. Im Eiter der Thrombophlebitis und Meningitis fand sich ausschließlich ein Bakterium, das dem von Ghon und Mucha bei ihrem 1. Falle beschriebenen vollkommen glich. Im Exsudat der übrigen Entzündungsherde waren daneben noch zahlreiche andere Bakterien nachweisbar. — Im 2. Falle war die Leber von fötiden pylephlebitischen Abszessen durchsetzt, während der Wurmfortsatz zum Teil alte, zum Teil noch frische entzündliche Veränderungen zeigte. Im Eiter und in Schnitten von den Leberabszessen war nur Bacterium Ghon-Mucha zu sehen. — Im 3. Falle, der dem 3. Falle von Ghon-Mucha und dem 1. Falle von Kaspar und Kern außerordentlich ähnlich war, kam es wieder von einer ulzerösen Appendicitis zu einem retrocöcalem Abszeß, zu Thrombophlebitis

der Vena appendicularis, coeliaca dextra und portae, fötiden thrombophlebitischen Abszessen in der Leber, Thrombophlebitis der Vena gastroepiploica und Abszessen im Magen und Duodenum. Auch in diesem Falle wurde das beschriebene Bakterium in großer Menge kulturell neben Bacterium coli nachgewiesen.

Ein dem bisher genannten sehr ähnliches, fusiformes Bakterium allein fand Maresch in 2 Fällen. — Es unterscheidet sich vom Bacterium Ghon-Mucha dadurch, daß es nicht so lange und vielfach gewundene Fäden, die oft eine deutliche Segmentierung und hie und da eine spindelige Anschwellung in der Mitte der Glieder aufweisen, und nie ein Fadengewirr bildet. — Der 1. Fall gleicht bis auf die Thrombophlebitis der Vena gastroepiploica und die Magendarmabszesse dem 3. Falle von Maresch mit dem Bacterium Ghon-Mucha. — Im 2. war der entzündliche Prozeß des Wurmfortsatzes schon abgelaufen, jedoch der Weg bis zur Thrombophlebitis der Vena portae vorgezeichnet; von dieser kam es nun einerseits zu fötiden Leberabszessen, andererseits zu Thrombophlebitis der Vena mesenterica inferior und multiplen Abszessen im Mesocolon ascendens, Veränderungen, worin der Fall dem 3. Ghon- und Mucha und dem 1. von Kaspar und Kern ähnlich war.

Weitere Fälle von Infektionen mit dem Bakterium von Ghon-Mucha sind mir aus der Literatur nicht bekannt. Kaspar und Kern behaupten zwar, daß ihr Stamm die größte Aehnlichkeit habe mit dem von Veillon und Zuber aus einer Appendicitis gezüchteten und unter dem Titel „Recherches sur quelques microbes strictement anaërobies“ im Arch. de méd. expérim. 1898 beschriebenem Stamme, der sich von ihrem nur durch Wachstum bei Zimmertemperatur und die Bildung lokaler Abszesse im Tierkörper unterscheiden soll; doch handelt es sich bei dem an genannter Stelle beschriebenen Bakterium um ein großes, spindelförmiges Stäbchen, das häufig zu zweit gelegen ist und das in Gelatine ohne Serumzusatz wächst. Von einer Fadenbildung ist dort überhaupt nicht die Rede. Deswegen kann man das von Veillon und Zuber beschriebene fusiforme Bakterium unter die von Ghon und Mucha beschriebene Art nicht aufnehmen. — Ueber das von Rosenow und Tunicliff bei einer Pyämie nach Appendicitis gefundene fusiforme Bakterium finden sich, worauf schon Ghon und Roman hingewiesen haben, in dem mir zugänglichen Referate keine Angaben über peitschen- und krawattenartige Formen, so daß seine Zugehörigkeit zum Bacterium Ghon-Mucha fraglich erscheint.

Den hier angeführten Fällen von Infektion mit dem Bacterium Ghon-Mucha möchte ich in folgendem zunächst 2 weitere Fälle anschließen, die in letzter Zeit im Institute zur Beobachtung kamen:

Am 31. Aug. 1916 habe ich die Leiche eines 50-jährigen Dekanatstorwächters 6 Stunden nach dem Tode seziert, die von der II. internen Klinik (Hofrat R. v. Jaksch) der k. k. deutschen Universität in Prag eingeliefert wurde mit der Diagnose: Tuberculosis pulmonum, Intumescentia hepatis et lienis, Nephritis chronica, Fungus pedis sinistri, Icterus.

Die Anamnese lautete dahin, daß Pat. seit ungefähr einem Monat krank ist und vor 2—3 Jahren an Cholelithiasis gelitten hatte.

Die Sektion ergab:

Fötid-eiterige Thrombophlebitis der Vena portae und ihrer intrahepatischen Aeste mit zahlreichen, bis haselnußgroßen, verschieden alten, fötiden Abszessen in der Leber und frischer fibrinöser Perihepatitis. Eine längliche Narbe in der Oberfläche des rechten Leberlappens mit ausstrahlenden Schwielen und adhäsiver fibröser Perihepatitis. Ein erbsengroßer, verkalkter Herd im rechten Leberlappen.

Icterus.

Residuen von gangränöser Appendicitis mit einem hellergroßen Defekt der Wand der Appendix in Verbindung mit einem haselnußgroßen alten, abgekapselten, perityphlitischen Abszeß und erbsengroßem Kotstein darin.

Rekrudeszierende Endocarditis an der Mitralklappe; Residuen von Endocarditis an den Aortenklappen nebst Fensterung derselben.

Schwielen in den Lungenspitzen nach Tuberkulose mit teilweiser Schrumpfung und Atrophie des linken Oberlappens und mit schwieliger Pleuritis der linken Lungenspitze und geringgradiger adhäsiver der rechten.

Tuberkulöse Verkäsung eines hinteren mediastinalen Lymphknotens.

Mächtiger Milztumor.

Ein hellergroßes, chronisches, peptisches Geschwür im Duodenum, knapp unter dem Pylorusring, mit umschriebener adhäsiver Peripankreatitis.

Hypoplasie der linken Niere und mehrere narbige Einziehungen in der rechten Niere.

Pyelo-ureteritis cystica und Cystitis cystica.

Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße.

Sehnenflecke im Epicard.

Pfröpfe in den Tonsillen.

Eine ca. 10 cm lange Narbe der Haut des linken Fußes nach Operation wegen Fungus.

Andeutung eines vierten Lungenlappens rechts (Schädelhöhle mit Gehirn wurde aus äußeren Gründen nicht seziert).

Bakteriologischer Befund:

I. Mikroskopisch:

1) Im Austrichspräparat vom Eiter eines Leberabszesses ein reichliches Bakteriengemenge, bestehend aus gramnegativen, dünnen, fusiformen Stäbchen, einzeln und in langen, ungegliederten, vielfach peitschenförmig verschlungenen Fäden; grampositiven, ungleichmäßig dicken, gekrümmten Stäbchen, teilweise mit Anschwellungen und einige mit Verzweigungen; gramnegativen, kurzen, dicken Stäbchen, und grampositiven Kokken, einzeln und zu zweit, von verschiedener Größe.

2) Im Ausstrichpräparat von der Perihepatitis fibrinosa spärlich gramnegative, kurze, mäßig dicke Stäbchen.

II. Kulturell:

Eiter von einem Leberabszeß: (anaërobe Kultur in Traubenzuckeragar mit Rinderserumzusatz): Reichliches Wachstum 1) eines gramnegativen, streng anaëroben und nur in Zuckeragar mit Serumzusatz wachsenden, fusiformen Bakteriums, das sehr dünne und lange, vielfach verschlungene Fäden bildet; 2) eines grampositiven Stäbchens aus der Streptothrix-Gruppe; 3) eines gramnegativen, auch aërob wachsenden Bakteriums aus der Typhus-Coli-Gruppe; 4) eines Streptococcus.

Die Todesursache bildeten also in dem Falle multiple, fötide Leberabszesse, die von einer fötiden Thrombophlebitis der Vena portae herrührten. — Da von den mit der Vena portae in Verbindung stehenden Organen nur die Appendix Residuen eines gangränösen Entzündungsprozesses aufwies und das typische peptische Geschwür des Duodenums als Eingangspforte wohl nicht in Betracht kommen konnte, mußte der Ausgangspunkt in die Appendix verlegt werden, wiewohl die Spuren auf dem Wege, den die Infektion nahm, infolge des Alters des Prozesses, zum Teil schon verwischt waren. — Mit den alten Veränderungen am Wurmfortsatze ließen sich auch gut die Schwielen, eventuell auch die Verkalkung in der Leber mit adhäsiver fibröser Perihepatitis in Einklang bringen, da ihr Aussehen in erster Linie für abgeheilte Abszesse sprach.

Es dürfte sich danach also um einen rekrudeszierenden Prozeß gehandelt haben, wofür auch die Angaben des Pat., daß er vor 2—3 Jahren an Cholelithiasis gelitten habe, sprechen. Denn bei dem anatomisch negativen Befunde an der Gallenblase kann wohl angenommen werden, daß sich zu jener Zeit der bei der Sektion erhobene, zur Abheilung gekommene Prozeß in der Leber abgespielt habe. — Die Annahme, daß das Geschwür des Duodenums die Beschwerden des Pat. zu jener Zeit verursacht habe, ist deshalb unwahrscheinlich, weil die Beschwerden in den letzten Jahren nicht bestanden. — Auf den protrahierten und rekrudeszierenden Verlauf der pyämischen Infektion mit dem Peitschenbakterium haben sowohl Ghon-Mucha wie auch Maresch hingewiesen. Besonders charakteristisch ist in der Beziehung der 2. Ghon-Muchasche Fall, der schon 2 Jahre vor dem Tode eine pyämische Infektion mit klinisch nachweisbaren Leberveränderungen durchgemacht hat und bei der Sektion verschieden alte Leberabszesse nebst Narben und Verwachsungen der Leber mit dem Zwerchfell augenscheinlich nach solchen darbot und auch am Wurmfortsatze abgeheilte und frische entzündliche

Veränderungen hatte. — Narben und adhäsive Perihepatitis neben Leberabszessen fanden sich auch im 2. von Ghon und Roman beschriebenen Falle, und Maresch teilt zu seinem 2. Falle, bei welchem der Wurmfortsatz zum Teil obliteriert und schwartig verdickt war, mit, daß der Pat. durch 3 dem Tode vorangehende Jahre wiederholt an Unterleibsbeschwerden mit Erbrechen gelitten hatte.

Im fötiden Eiter der Leberabszesse meines Falles waren neben einem Angehörigen der Streptothrix-Gruppe, einem Streptococcus und einem Stäbchen aus der Typhus-Coli-Gruppe reichlich fusiforme Bakterien vorhanden, von gleicher Form und in den charakteristischen peitschenartig verschlungenen Fäden, wie sie Ghon und Mucha, Kaspar und Kern, Maresch und Ghon und Roman bei ihren Bakterien beschrieben haben; auch entspricht es in seinem kulturellen Verhalten, indem es nur unter anaëroben Verhältnissen in Traubenzuckeragar mit Serumzusatz wächst, den von den genannten Forschern beschriebenen Bakterien. — Die Isolierung des Bakteriums habe ich wegen des Bakteriengemenges, dem es angehörte, nicht versucht. Das morphologische und kulturelle Verhalten des Bakteriums lassen aber annehmen, daß es sich um das von Ghon-Mucha beschriebene Bakterium oder um eine ihm eng verwandte Art gehandelt habe.

Auch in meinem zweiten Falle handelte es sich um eine pyämische Mischinfektion.

Sie betraf einen 40-jährigen Soldaten aus einem österreichischen Küstengebiet, der vom k. u. k. Reservespital No. 1 in Prag am 1. Aug. 1917 mit der Diagnose Gangraena pulmonum und Endocarditis eingebracht wurde.

Bei der 48 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion erhob ich folgenden Befund:

Ein faustgroßer, fötider, alter, glattwandiger Abszeß im linken Lungenunterlappen mit chronischer Pneumonie in seiner Umgebung. Oedem der Lungen. Totale adhäsive Pleuritis beiderseits.

Multiple, kirschkerngroße, frische, fötide Abszesse im Gehirn. Frische serös-fibrinös-eiterige Peritonitis. Schwarze Pigmentierung der Milz und der Leber. — Rauchgraue Pigmentierung der Gehirnrinde und schwärzliche der der Gehirnganglien. — Schwarze Pigmentierung des lymphatischen Gewebes der Mundrachenhöhle. Punktförmige Pigmentierung der Schleimhaut der Gallenblase. Diffuse, feinkörnige Pigmentierung der Schleimhaut des Dünn- und Dickdarm. Milztumor. Chronische parenchymatös-hämorrhagische Nephritis. Anämie und Kachexie. Ein hanfkorngroßer verkalkter tuberkulöser Herd mit schwieliger Umgebung in der vorderen Hälfte des unteren Randes des rechten Unterlappens. Verkalkung eines bronchopulmonalen Lymphknotens zwischen dem rechten Ober- und Unterlappen, eines Hiluslymphknotens der rechten Lunge, sowie Verkreidung eines unteren tracheobronchialen und Verkreidung mit zentraler Verkalkung eines oberen tracheobronchialen Lymphknotens rechts nach Tuberkulose.

Chronische Angina lacunaris mit Pfröpfen beiderseits. Allgemeine vorgeschrittene Fäulnis, teilweise mit Schaumorganen.

Mikroskopisch ließ sich in der Leber, wie auch in den Nieren, reichlich schwarzes Malariapigment in kleinen und größeren Klumpen nachweisen, in der Leber überdies ein feinkörniges, goldbraunes Pigment. — Die Nieren zeigten histologisch das Bild einer chronischen Glomerulonephritis.

In Ausstrichpräparaten vom Eiter aus einigen Gehirnabszessen fand sich ein in allen untersuchten Abszessen gleiches reichliches Bakteriengemenge verschiedener Arten, darunter in großer Zahl gramnegative, verschieden lange und verschieden dicke fusiforme Stäbchen, einzeln und in langen, gegliederten und ungegliederten Fäden und unter ihnen äußerst dünne, fusiforme Stäbchen, einzeln und in sehr langen, zum Teil peitschen- uud krawattenförmig verschlungenen und

zu kleinen Knäueln verworrenen Fäden von Typus des Ghon-Muchaschen Peitschenbakteriums.

Im Austrichpräparat vom Eiter des Lungenabszesses war gleichfalls ein reichliches Bakteriengemenge vorhanden mit fusiformen Stäbchen, wie in den Gehirnabszessen, doch in geringer Menge.

Auch im Exudat aus der Bauchhöhle fanden sich in einem sehr reichlichen Bakteriengemenge reichlich fusiforme Stäbchen, wie im Gehirn und Lungenabszeß, darunter nur sehr spärlich die dünnen, vielfach verschlungenen Fäden.

Vom Eiter eines Gehirnabszesses legte ich 1) in Ascitestraubenzuckeragar (1:2; 1-proz.), 2) in reiner Ascitesflüssigkeit, 3) in Traubenzuckeragar (1-proz.) anaërobe Kulturen an. — Nach 24 Stunden war in allen Röhrchen ein reichliches Wachstum mit Gasbildung verschiedener gramnegativer und -positiver Stäbchen und grampositiver Kokken zu sehen, worunter fusiforme Bakterien nicht vorhanden waren. Das gleiche nach weiteren 24 Stunden. Am 3. Tage habe ich die Kulturen nicht besichtigt. Am 4. Tage waren in Ausstrichpräparaten von der Mischkultur in reiner Ascitesflüssigkeit neben den gleichen Bakterien wie vorher vorhanden: ziemlich reichlich gramnegative, sehr dünne, kurze Stäbchen mit spitzen Enden, die einzeln und zu zweit und vielfach in Büscheln lagen, daneben gramnegative, sehr dünne und lange, gebogene und mehrfach zu schlips- und peitschenförmigen Gebilden gewundene Fäden mit spitzen Enden. Die Bakterien waren in dieser Kultur noch durch einige Tage, jedoch in immer geringerer Menge verfolgbar. — In den anderen Kulturen waren diese Bakterien nicht zu sehen. — In einer von der Mischkultur in Ascitesflüssigkeit angelegten anaëroben Kultur in einem gleichen Nährboden waren zwar die anderen Bakterien aufgegangen, die fusiformen aber nicht mehr.

Es handelt sich also um eine pyämische Infektion bei einem Individuum mit chronischer Malaria, an der fusiforme Bakterien in großer Menge beteiligt waren, darunter ein Bakterium, das durch seine außerordentlich charakteristische Form, wie durch die hohen Ansprüche, die es an den Nährboden stellte, vollständig dem Ghon-Muchaschen fusiformen Bakterium entsprach. — Der Ausgangspunkt war nach dem anatomischen und bakteriologischen Befunde wohl im alten, wahrscheinlich postpneumonischen Lungenabszesse zu suchen, wohin das Bakterium aus dem Verdauungstrakt gelangt sein konnte. Diesen Modus der Infektion nehmen auch Ghon und Mucha für ihren Fall an, wo das Bakterium im Exsudat von Bronchiektasien und davon entstandenen Abszessen vorhanden war. — Die Peritonitis konnte bei der nahen Lage des Abszesses am Zwerchfell und der Verwachsung der Lungen mit diesem per continuitatem oder auf lymphogenem Wege entstanden sein, doch muß auch die Möglichkeit der hämatogenen Infektion zugegeben werden.

In allen bisher bekannt gewordenen Fällen hatte es sich also um Infektionen gehandelt, die vom Darmtrakt ausgingen, oder von Organen, die damit in direkter Verbindung standen. — Da ich ein morphologisch gleiches Bakterium auch bei einer pyämischen Infektion gesehen habe, deren Eingangspforte im Uterus lag, erlaube ich mir, auch diesen Fall hier mitzuteilen:

Eine 31-jährige Wäscherin suchte am 29. Mai 1917 die gynäkologische Klinik (Prof. G. Wagner) der k. u. k. Prager deutschen Universität auf, mit der Angabe, am selben Tage einen Fötus geboren zu haben.

Befund bei der Aufnahme: Adnexe und Abdomen allenthalben druckempfindlich, im Cavum weiche Placentamassen. Lunge o. B. Temperatur 38.6°.

Krankheitsverlauf: Am gleichen Tage Schüttelfrost. Die am nächsten Tage vorgenommene Ausschabung förderte mißfarbige Plazentamassen zutage. Am gleichen sowie am nächsten Tage wieder Schüttelfrost, die Temperatur dauernd auf 39° erhöht. — Am 1. Juni Hustenreiz: über dem rechten Unterlappen ein zirka zweikronenstückgroßer Herd mit Knisterrasseln und erhöhtem Stimmfremitus. — Am 2. Juni Schüttelfrost; über dem ganzen rechten Unterlappen reichlich klein- und großblasiges, feuchtes Rasseln, stellenweise Knistern; Bronchialatmen. Am nächsten Tage viel bräunlich tingierter Auswurf. Der Schüttelfrost wiederholte sich. Die ganze Zeit remittierendes Fieber. — Am 4. Juni wurde Patientin wegen des Lungenprozesses auf die I. medizinische Klinik (Prof. R. Schmidt) der k. u. k. Prager deutschen Universität transferiert. — Am 6. Juni starke, diffuse Schmerzen im Bauche und eiteriger Ausfluß aus dem Genitale. Das Abdomen aufgetrieben. Rechts an der Lungenbasis eine überhandbreite Dämpfung und darüber feuchtes Rasseln. Temperatur zwischen 39,2 und 39,8°, am 6. nachmittags 36,5°. Am 7. Juni um 4 Uhr früh erfolgte der Exitus.

Die klinische Diagnose wurde auf Pneumonie des rechten Unterlappens, Peritonitis (lymphogen?), Status post abortum gestellt.

Bei der einige Stunden später vorgenommenen Sektion fand ich:

Jauchige Endometritis. Jauchige Thrombophlebitis beider Ovarialvenen von den intrauterinen Verzweigunnngen bis zur Mündungsstelle in die Vena cava. Jauchige Oophoritis rechts mit Erweichung des Ovariums und des Corpus luteum. Fortgeleitete eiterige Ureteritis links. Jauchige Peritonitis. Lymphadenitis der paraaortalen Lymphknoten. Einige fast faustgroße, jauchige Abszesse im rechten Unterlappen und einige kirschkerngroße im linken Unterlappen. Jauchige Pleuritis rechts. Akute Bronchitis. Lymphadenitis der tracheobronchialen Lymphknoten rechts.

Akute Angina lacunaris mit Pfröpfen beiderseits. Lymphadenitis der oberen cervikalen Lymphknoten beider Seiten. Weicher Milztumor. Fettige Degeneration des Herzmuskels, der Leber und der Nieren. Hyperämie und Oedem der Lungen. Anämie des Gehirns. Chronische Cholecystitis und Cholelitithiasis. Pigmentierung der Peyerschen Platten des Ileums. Einige lebende Exemplare von Oxyuris vermicularis im Dikdarm.

Einen hanfkorngroßen, verkalkten Herd in der Spitze des rechten Oberlappens und eine zweihellergroße Schwiele in der Pleura der linken Lungenspitze nach abgelaufener Tuberkulose. In Linsengröße offenes Foramen ovale.

In nach Gram gefärbten Ausstrichpräparaten vom Exsudat 1) der Endometritis, 2) der Phlebitis der rechten Ovarialvene, 3) der Peritonitis, 4) des Abszesses im rechten Unterlappen und 5) der Pleuritis war ein mehr oder weniger reichliches Bakteriengemenge vorhanden, darunter reichlich gramnegative, dünne, fusiforme Stäbchen, einzeln und zu zweit, und gramnegative, mäßig lange, ein Gesichtsfeld nie überschreitende, sehr dünne, an den Enden zugespitzte Fäden, zum Teil gebogen und zum geringen Teil krawatten- und peitschenartig verschlungen und mehrfach zu Ballen verknäuelt, aus denen ihre Schlingen oder Enden hervorragten. — Sie gleichen vollkommen den in der Arbeit von Ghon-Mucha in Fig. 1, 3, 5 und 6 dargestellten Formen. — Daneben fanden sich auch reichlich dünne Spirochäten, grampositive, fusiforme Stäbchen, grampositive Vibrionen und noch andere Bakterien.

Es handelt sich also um eine, nach einem Abortus entstandene, vom Uterus auf dem Wege der Ovarialvenen sich ausbreitende pyämische Infektion, an der ein fusiformes Bakterium beteiligt war, das morphologisch dem Ghon-Muchaschen Peitschenbakterium entsprach. Es bildete zwar nicht so lange und vielfach gewundene Fäden, wie jenes, und darin stimmte es mit dem von Maresch im 4. und 5. Falle beschriebenen Bakterium überein, doch verstrickten sich andererseits die Fäden zu einem knäuelartigem Gewirr, was jene nie zustandebrachten.

Kulturell habe ich das Bakterium wegen der Aussichtslosigkeit einer Isolierung bei Anwesenheit zahlreicher anderer Bakterien, darunter auch anderer fusiformer und Vibrionen, nicht bestimmt.

In den bis dahin bekannten Fällen war, wie auch Ghon und Mucha dies betont haben, die Eintrittspforte für die Infektion mit ihrem fusiformen Bakterium im Darmtrakt oder in einem damit direkt kommunizierenden Organ gelegen, was dadurch verständlich ist, daß ja verschiedene fusiforme Bakterien den Darmtrakt als Saprophyten bewohnen können.

Da nach Menge und Krönigs Untersuchungen die anaëroben Puerperalinfektionserreger saprophytisch in der Scheide nicht leben können und eine Infektion mit saprophytischen Anaërobiern der Vagina nicht vorkommt; da überdies die Autoren, wie auch Stolz, Halle und andere, das fusiforme Bakterium von Ghon und Mucha in der Scheide nicht erwähnen; da weiter die Uterushöhle nach Menge und Krönig und vielen anderen Autoren steril ist, und das Bakterium schließlich von außen in die Scheide nicht einwandern konnte, da es unbeweglich ist, so muß angenommen werden, daß es von außen eingebracht wurde, mit welcher Ueberlegung auch die Tatsache übereinstimmt, daß es sich um einen Abortus handelte. Das Bakterium entstammte dem Verdauungstrakte wahrscheinlich auch in diesem Falle.

Literatur.

Dick, G. F., Fusiform bacilli associated with various pathological processes. (Journ. of infect. Dis. Vol. 12. 1913; Ref. im Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 59. 1914. S. 48.)

Frühwald, Der Bacillus fusiformis als Erreger von Meningitis und Hirnabszeß nach Fremdkörperverletzung des Pharynx. (Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1913. S. 1021.)

Ghon u. Mucha, Beiträge zur Kenntnis der anaëroben Bakterien des Menschen. VIII. Zur Aetiologie der pyämischen Prozesse. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 49. 1909. S. 493.)

Ghon, A., u. Roman, B., Zu den Infektionen mit fusiformen Bakterien. (Med. Klin. 1916. S. 177.)

Halle, J., Recherches sur la bactériologie du canal génital de la femme à l'état normal et pathologique. [Inaug. Dissert.] Paris 1898; Refer. bei Rist, E., Neue Methoden und neue Ergebnisse im Gebiete der bakteriologischen Untersuchung gangränöser und fötider Eiterungen. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 30. 1901. S. 301.)

Kaspar u. Kern, Weitere Beiträge zur Aetiologie der pyämischen Prozesse. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1910. S. 97.)

Maresch, R., Zur Kenntnis der durch fusiforme Bazillen bedingten pyämischen Prozesse. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 77. 1915. S. 130.)

Menge u. Krönig, Bakteriologie des weiblichen Genitaltraktes. Leipzig 1897

Peters, Hand infection apparently due to Bacillus fusiformis. (Journ. of infect. Dis. Vol. 8. 1911; Refer. im Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 51. 1912. S. 586.)

Rosenow and Tunicliff, Pyemia due to an anaerobic polymorphic bacillus, probably Bacillus fusiformis. (Journ. of infect. Dis. Vol. 10. 1912; Ref. im Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 52. 1912. S. 165.)

Stolz, M., Studien zur Bakteriologie des Genitaltraktes in der Schwangerschaft und im Wochenbette. 1902.

Veillon et Zuber, Recherches sur quelques microbes strictement anaërobies. (Arch. de méd. expérim. 1898. p. 540.)

(G. C.)

Nachdruck verboten.

Untersuchungen über die Weil-Felixsche Reaktion mit dem Bazillus X 19.

[Aus dem Königl. Hygienischen Institut Beuthen O.-Schl. (Direktor: Geheimrat Prof. v. Lingelsheim).]

Von Dr. **E. Jacobitz.**

Die außerordentliche Bedeutung der Weil-Felixschen Reaktion für die Fleckfieberdiagnose ist allgemein anerkannt. Noch ist aber eine Anzahl mit ihr im Zusammenhang stehender Frageu nicht geklärt: Daß die Weil-Felixsche Reaktion keine durch chemische oder physikalische Veränderungen des Fleckfieberblutes bedingte Reaktion darstellt, sondern eine biologische Immunitätsreaktion ist, wird wohl kaum noch bezweifelt. Welcher Art von Agglutinationsreaktionen sie aber zuzuzählen sei, ob sie mit Immunitätsreaktionen, wie z. B. der Gruber-Widalschen Reaktion beim Typhus, in eine Reihe zu stellen ist, ob sie auf Mischinfektion beruht, ob Paragglutination vorliegt, ob es sich um Mit- bzw. Gruppenagglutination handelt, oder schließlich die Hypothese zu Recht besteht, nach der die Weil-Felixsche Reaktion dadurch zustande kommen soll, daß der noch unbekannte Fleckfiebererreger keine Antikörper bildet, die auf ihn selbst eingepaßt sind, sondern nur solche, die zufällig, aber spezifisch mit dem Bazillus X 19 reagieren, ist noch nicht entschieden.

Dies hat mit darin seinen Grund, daß wir noch nichts Genaueres und Sicheres darüber wissen, welche Rolle die X-Stämme, insbesondere der Bac. prot. X 19, bei der Fleckfieberinfektion spielen, ob sie ätiologisch in irgendeiner Form hierbei in Betracht kommen, oder ob sie mit der Infektion an sich nichts zu tun haben. Solange dies der Fall ist und wir den Erreger des Fleckfiebers nicht kennen, ist eine restlose Lösung der Mehrzahl der in Rede stehenden Fragen wohl kaum zu erwarten. So lange sind aber alle Untersuchungen, welche die Möglichkeit einer Klärung einer der oben aufgeführten Fragen bieten, sehr wohl erwünscht.

Ich habe daher, von diesen Erwägungen ausgehend, als mir im Mai 1917 von einigen Fleckfieberkrankenseris etwas größere Mengen zur Verfügung standen, vergleichende Untersuchungen über das Verhalten von Fleckfieberkrankenserum und von einem mit dem Baz. X 19 gewonnenen Immunserum gegenüber dem Baz. X 19 in Angriff genommen.

Inzwischen sind, soweit ich aus der mir zugänglichen Literatur ersehen habe, 2 Arbeiten erschienen, in welchen gleichartige Untersuchungen mitgeteilt werden:

Hamburger und Bauch (Deutsch. med. Wochenschr. 1917. No. 36) kommen auf Grund vergleichender Prüfung von Fleckfieberkrankenserum und Kaninchenimmunserum zu dem Schluß: „In den für Agglutinine charakteristischen Proben erwiesen sich demnach Immunserum und Patientenserum in ihren Eigenschaften **als wesentlich identisch.** Ein Unterschied zwischen X 19-Immunserum und Patientenserum besteht nur hinsichtlich der Thermoresistenz.“

Czépai (Wien. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 40) kommt zu folgendem Ergebnis: „Die agglutinierende Substanz des Fleckfieberserums ist thermo-

labil, denn sie verliert durch Erwärmung auf 63° C ihr Agglutinationsvermögen, während die Agglutinine des Proteus-Immunserums thermostabil sind. Folglich können sie **nicht identisch** sein.“

Für meine Versuche benutzte ich ein Kaninchenimmunserum, welches durch 2 durch 5 Tage getrennte intravenöse Einspritzungen von 0,1 ccm einer 1 Stunde auf 60° erhitzten, nach den Angaben von Dietrich (Deutsch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 51) hergestellten Aufschwemmung des Baz. X 19 gewonnen war und den Titer 1:3200 hatte.

Versuche, die ich über die Beeinflussung des Wachstums und der Agglutinabilität des Baz. X 19 durch verschiedene Wärmegrade anstellte, hatten gezeigt, daß der Baz. X 19 durch 1-stündiges Erhitzen auf 60° noch nicht abgetötet und seine Agglutinabilität hierdurch nicht herabgesetzt, sondern etwas gesteigert wird.

Von Krankenseris wurden 6 geprüft, die von verschiedenen Patienten stammten, an verschiedenen Krankheitstagen (5.—7.—13.—14.—15.—18. Tage) entnommen waren und sich durch den Endtiter ihrer Weil-Felixschen Reaktion (1600—1600—6400—3200—500—800) unterschieden. Die Ergebnisse der im folgenden angegebenen Untersuchungen stimmten bei den 6 Seris, soweit sie überhaupt mit allen durchgeführt werden konnten, überein. Es sind deshalb im folgenden nicht die Versuche mit allen 6 Seris, sondern immer nur mit einem als Beispiel aufgeführt.

I. Zuerst wurde das Verhalten der unerhitzten Sera, Fleckfieberkrankensera und X 19-Kaninchenimmunserum, gegenüber dem in Kochsalzlösung aufgeschwemmten unerhitzten Baz. X 19 und die Bindungsverhältnisse zwischen den Seris und dem Bazillus geprüft.

In je 1 ccm der Serumverdünnungen von 1:50 bis zum Endtiter des betreffenden Krankenserums kam je 1 Tropfen der X 19-Aufschwemmung. Es handelte sich also um gleichbleibende Mengen agglutinabler Substanz und um fallende Mengen Agglutinins. Die Serumverdünnungen blieben dann 10—12 Stunden bei 37°. Während des Brutschrankaufenthaltes wurden die Röhrchen mit den Serumverdünnungen mehrfach auf den Eintritt der Agglutination hin geprüft, nach Ablauf der 10 bis 12 Stunden bei 37° ihr Inhalt zentrifugiert, die über dem Bodensatz stehende klare Flüssigkeit abpipettiert, in diese von neuem je 1 Tropfen unerhitzter Aufschwemmung gegeben und die damit beschickten Röhrchen wiederum 10 bis 12 Stunden bei 37° belassen. In der gleichen Weise wurde mit dem Kaninchenimmunserum verfahren. Ich gebe folgende Beispiele:

a) Fleckfieberkrankenserum (Titer 1:1600)

bei 37°	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600
2 Stunden	+++	+++	+++	+++	++	+
10 „	+++	+++	+++	+++	+++	+

Zentrifugiert — in abpipett. Flüssigkeit je 1 Tropfen unerhitzte X 19-Aufschwemmung:

bei 37°	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600
12 Stunden	++	++	++	—	—	—

b) Kaninchenimmunserum (Titer 1:3200).

bei 37°	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
2 Stunden	+++	+++	++	++	++	+	+
10 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Zentrifugiert — in abpipett. Flüssigkeit je 1 Tropfen unerhitzte X 19-Aufschwemmung:

bei 37°	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
12 Stunden	++	+	+	+	—	—	—

Unerhitztes Fleckfieberkrankenserum und unerhitztes Kaninchenimmunserum verhalten sich also den

unerhitzten Bazillen X 19 gegenüber vollkommen gleich. Durch das 10-stündige Verweilen in den beiden Seris sind durch die hineingegebenen Bakterien (agglutinable Substanz) die gleichen Mengen Agglutinins gebunden worden; der Absorptionskoeffizient ist bei beiden Seris = 1:8. Wir haben es hier also anscheinend mit denselben Vorgängen und Zuständen zu tun, wie wir sie beim Krankenserum eines an einer Infektionskrankheit leidenden Patienten und bei dem mit dem Infektionserreger hergestellten Immunserum finden.

II. Bei weiteren vergleichenden Untersuchungen wurden die Krankensera und das Kaninchenimmunserum im Wasserbade je 1 Stunde lang bei Temperaturen von 55 bis 75° erhitzt, während die Bazillenaufschwemmung unerhitzt blieb. Nach Zusatz je 1 Tropfens der nicht erwärmten X 19-Aufschwemmung wurden die Röhrchen mit den Serumverdünnungen bei Brutwärme gehalten und auf den etwaigen Eintritt der Agglutination beobachtet. Hierbei konnte ein wesentlicher Unterschied zwischen Fleckfieberkrankenserum und dem Baz. X 19-Kaninchenimmunserum festgestellt werden.

Bei beiden trat durch die Einwirkung höherer Wärmegrade eine allmählich zunehmende Abschwächung der zusammenballenden Kraft des Serums ein, jedoch war diese bei dem Kaninchenimmunserum erst nach 1-stündigem Erhitzen auf 75° aufgehoben, während die Inaktivierung der Krankensera schon bei 63 bis 65° — die einzelnen Sera verhielten sich hierin nicht ganz gleichmäßig — erreicht war, d. h. es war in den auf 63, bzw. 65° erwärmten Patientenseris und in dem auf 75° erhitzten Kaninchenimmunserum selbst nach 10 Stunden bei 37° eine Zusammenballung der hineingegebenen Bazillen nicht mehr festzustellen.

Das folgende Beispiel zeigt den Unterschied zwischen den beiden Serumarten und das Absinken des Titers bei zunehmender Erwärmung:

Erhitzt 1 Stunde auf:	55°	60°	63°	65°	70°	72°	75°
Krankenserum (T. 3200):	400	200	100	—	—	—	—
Kaninchenserum (T. 3200):	3200	3200	1600	800	800	400	—

Setzt man den Verdünnungen eines Fleckfieberkrankenserums oder denen des Kaninchenimmunserums, welche 1 Stunde im Wasserbade von 63 bzw. 65° oder von 75° erhitzt worden sind und nach 10-stündigem Aufenthalt bei 37° die zugesetzten Bazillen nicht agglutiniert haben, entsprechende Verdünnungen von unerhitztem Fleckfieberkrankenserum oder Kaninchenimmunserum zu, so tritt nunmehr Zusammenballung der bisher nicht agglutinierten Bazillen ein. Die Ausflockung durch die beiden Serumarten zeigt in beiden Fällen keinen Unterschied, was die Stärke und die Höhe des Titers anbetrifft. Die letztere ist etwas herabgesetzt, z. B. nur noch 1:800, statt 1:1600. Wurde an Stelle des X 19-Kaninchenimmunserums Normal-Kaninchenimmunserum verwendet, so trat keine Agglutination ein.

Beschränkt man die Erwärmung des Fleckfieberkrankenserums auf ½ Stunde bei 63 bzw. 65° und setzt nachher wieder unerhitztes Krankenserum und Kaninchenimmunserum den Verdünnungen zu, so zeigt sich ein weiterer Unterschied zwischen dem Fleckfieberkrankenserum und dem X 19-Kaninchenimmunserum.

I. Krankenserumverdünnungen — ½ Stunde im Wasserbade von 65° erhitzt — je 1 Tropfen unerhitzter X 19-Aufschwemmung zugesetzt:

37°	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
10 Stunden	—	—	—	—	—	—	—

Dann zugesetzt je 1 ccm Verdünnungen 1 : 50, 1 : 100 usw. desselben Krankenserums, aber unerhitzt:

37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600	1 : 3290
2 Stunden Zimmerwärme	+	+	—	—	—	—	—
10 Stunden	++	++	±?	—	—	—	—

II. wie I, nur dann zugesetzt je 1 ccm Verdünnungen 1 : 50, 1 : 100 usw. von unerhitztem Kaninchenimmunserum:

37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600	1 : 3200
2 Stunden Zimmerwärme	+++	++	+	+	+	±	—
10 Stunden	+++	+++	++	++	+	+	+

Unerhitztes X 19-Kaninchenimmunserum vermag also eine Zusammenballung solcher X 19-Bazillen zu bewirken, die vorher von einem $^1/_2$ Stunde auf 65° erhitzten Fleckfieberkrankenserum nicht mehr agglutiniert worden sind, während zugesetztes, unerhitztes Fleckfieberkrankenserum in diesem Falle unwirksam bleibt, ebenso, wie hinzugefügt sei, Normalkaninchenserum.

Für das X 19-Kaninchenimmunserum habe ich bei mannigfachen Versuchen durch verschieden langes Erhitzen auf verschiedene Wärmegrade einen derartigen Zustand nicht feststellen können.

III. Bei einer 3. Reihe von Untersuchungen wurden den unerhitzten Krankenseris und dem unerhitzten Kaninchenimmunserum X 19-Bazillen zugesetzt, welche durch Erwärmeu in ihrer Agglutinabilität durch Fleckfieberkrankenserum stark beeinträchtigt, und ferner solche, welche durch Erhitzen für das Patientenserum inagglutinabel geworden waren.

Die Versuche ergaben, daß durch 2-stündiges Erhitzen der X 19-Aufschwemmung von 50 bis 55° C die Agglutinabilität des Baz. X 19 durch das Fleckfieberkrankenserum in zunehmendem Maße herabgesetzt wird. Die so behandelten Bazillen wurden nur noch durch die stärksten Konzentrationen der Krankensera zusammengeballt, außerdem trat eine sichtbare Agglutination erst nach einem Aufenthalt von mindestens 4 Stunden bei 37° zutage. Nicht mehr durch Krankenserum agglutiniert wurden die Bazillen aber erst nach 24-stündigem Aufenthalt in einem auf 55° eingestellten Brutschrank; 12 Stunden reichten hierzu noch nicht aus. Die so erwärmten Bazillen blieben durch das Krankenserum unbeeinflußt, auch wenn man die Verdünnungen 4 bis 6 Stunden bei Bruttemperatur und nachher noch 10—12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen ließ.

Hinzugefügt sei noch, daß beim Erwärmen auf 60° C und darüber die Agglutinabilität der Bazillen wieder zunimmt. Allerdings tritt die Ausflockung jezt langsamer ein, als mit den unerhitzten Bazillen. Die Agglutination der erhitzten Bazillen ist aber deutlicher und übertrifft auch an Höhe des Titers die mit den unerhitzten Bazillen. Nach 1-stündigem Erwärmen auf 80° traten diese Erscheinungen am ausgesprochensten zutage. Czépai (s. o.) und auch Sachs (Deutsch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 31) kamen zu denselben Ergebnissen.

Vollkommen abweichend von dem Krankenserum verhält sich den erhitzten Bazillen gegenüber das X 19-

Kaninchenimmunserum. Die zusammenballende Kraft des Kaninchenimmunserums bleibt den erhitzten Bazillen gegenüber unverändert, sowohl bei den auf 50°, als auch den 2 oder 24 Stunden auf 55° erhitzten Bazillen.

Das Ergebnis der Versuche mit den durch 2-stündiges Erhitzen auf 55° in ihrer Agglutinabilität stark geschädigten Bazillen zeigt folgendes Beispiel:

a) Fleckfieberkrankenserum (Titer 1 : 800)

bei 37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800
2 Stunden	—	—	—	—	—
10 „	+	±	—	—	—

Zentrifugiert — in abpipett. Flüssigkeit je 1 Tropfen unerhitzter X 19-Aufschwemmung:

bei 37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800
12 Stunden	++	+	—	—	—

b) Kaninchenimmunserum (Titer 1 : 3200)

bei 37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600	1 : 3200
2 Stunden	++	++	++	++	++	+	+
10 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++

Zentrifugiert — in abpipett. Flüssigkeit je 1 Tropfen unerhitzter X 19-Aufschwemmung:

bei 37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600	1 : 3200
12 Stunden	++	++	+	+	—	—	—

Noch deutlieher wird dieser Unterschied in dem Verhalten der beiden Serumarten gegenüber den erhitzten Bazillen X 19, wenn man eine Aufschwemmung für das Krankenserum inagglutinabel gewordener Bazillen (s. o.) verwendet. Während in dem Krankenserum eine Zusammenballung vollständig fehlt, ist sie in dem Kaninchenserum unverändert erhalten geblieben:

a) Fleckfieberkrankenserum (Titer 1 : 800)

bei 37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800
2 und 10 Stunden	—	—	—	—	—

Zentrifugiert — in abpipett. Flüssigkeit je 1 Tropfen unerhitzter X 19-Aufschwemmung:

bei 37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800
12 Stunden	+	+	—	—	—

b) Kaninchenimmunserum (Titer 1 : 3200)

bei 37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600	1 : 3200
2 Stunden	++	++	++	++	++	++	+
10 „	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++

Zentrifugiert — in abpipett. Flüssigkeit je 1 Tropfen unerhitzter X 19-Aufschwemmung:

bei 37°	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 1600	1 : 3200
12 Stunden	+++	++	+	+	—	—	—

Die Bindungsverhältnisse zwischen den Agglutininen der Sera und der agglutinogenen Substanz des Baz. X 19 sind durch die Verwendung der erhitzten Aufschwemmungen, wie die oben aufgeführten Beispiele lehren, nicht verändert worden.

Setzt man aber zu der abpipettierten Flüssigkeit nicht, wie bei den angeführten Beispielen geschehen, je 1 Tropfen unerhitzter Bakterienaufschwemmung zu, sondern je 1 Tropfen einer X 19-Aufschwemmung, welche 24 Stunden bei 55° gehalten worden ist, so tritt der oben angegebene Unterschied zwischen Fleckfieberkrankenserum und X 19-Kaninchenimmunserum wiederum hervor: in der von den Röhrchen mit Patientenserum abpipettierten Flüssigkeit ist keine sichtbare Agglutination festzustellen; in der von den Röhrchen mit dem Kaninchenserum abpipettierten Flüssigkeit aber ist Agglutination eingetreten wie mit unerhitzten Bazillen.

Zusammengefaßt, lassen die Ergebnisse dieser kurz mitgeteilten Untersuchungen wohl folgende Deutung und Schlüsse zu:

Die Versuche mit den unerhitzten Seris und den unerhitzten Bazillen weisen auf das Vorhandensein beiden Seris gemeinsamer Antigengruppen hin.

Daß bei dem X 19-Kaninchenimmunserum erst bei Erhitzen auf 75° die agglutinierende Kraft erlischt, spricht dafür, daß in ihm, im Gegensatz zu dem bereits bei 63° oder bei 65° inaktiv werdenden Fleckfieberkrankenserum, außer den gemeinsamen (Fleckfiebergruppen) noch thermostabilere Antigengruppen (Proteus-Gruppen) enthalten seien.

Da die Bazillen X 19 auch noch durch Kaninchenimmunserum, welches über 65° hinaus erhitzt worden ist, in dem also die thermolabilen, mit dem Fleckfieberkrankenserum gemeinsamen Antigengruppen nicht mehr wirksam sind, agglutiniert werden, besitzen sie anscheinend ebenfalls Antigengruppen, die den thermostabilen des Kaninchenimmunserums entsprechen.

Für die Annahme von zweierlei Agglutininen im X 19-Kaninchenimmunserum und dementsprechend von doppeltem Antigen bei dem zu seiner Herstellung benutzten Bac. prot. X 19 kann weiter der Versuch, bei dem das Patientenserum 1/2 Stunde auf 63 bzw. 65° erwärmt wurde, herangezogen werden. Er zeigt gleichzeitig den Unterschied zwischen Fleckfieberkrankenserum und dem Kaninchenimmunserum. Dieses vermag die durch das erhitzte Patientenserum gebundenen, aber nicht mehr ausgeflockten Bazillen mit Hilfe seiner Proteus-Gruppe noch da zu agglutinieren, wo das zugesetzte Fleckfieberserum, weil ihm diese Agglutiningruppe fehlt, dies nicht mehr bewirken konnte. Aus der Zweiheit der Agglutinine erklärt sich dann auch, daß sich beim Kaninchenimmunserum eine derartige Phase nicht nachweisen ließ.

Schließlich sprechen auch die Versuche mit den erhitzten Bazillen für die Verschiedenheit der Agglutinine beider Serumarten und für die Zusammensetzung des X 19-Antigens aus 2 Gruppen. Durch das mehr oder minder lange Erhitzen (2 und 24 Stunden) auf 55° sind bei dem Baz. X 19 anscheinend Gruppen geschädigt worden, deren entsprechende Antigene in dem Fleckfieberkrankenserum enthalten sind, so daß die so vorbehandelten Bakterien von dem Krankenserum überhaupt nicht mehr, oder nur noch in den stärksten Konzentrationen agglutiniert werden, während die unveränderte Agglutination der erhitzten Bazillen durch das Kaninchenimmunserum zu der Annahme einer zweiten bei diesen beiden vorhandenen thermostabilen Antigengruppe führt.

Jedenfalls ist nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen wohl der Schluß berechtigt:

Fleckfieberkrankenserum und das mit dem Bac. prot. X 19 hergestellte Kaninchenimmunserum weisen neben gemeinsamen Eigenschaften so erhebliche Verschiedenheiten auf, daß man sie nicht als identisch ansehen kann. Demgemäß erscheint es wohl kaum angängig, dem Baz. X 19 eine spezifische, ätiologische Rolle bei der Entstehung des Fleckfiebers zuzuweisen und die Weil-Felixsche Reaktion jenen Immunitätsreaktionen, wie z. B. der Gruber-Widalschen bei der Typhusinfektion, zuzuordnen. (G. C.)

Die Einwirkung chronischer Streptokokkeninfektion auf das Blut des Kaninchens.

[Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalt Kiel (Prosektor: Dr. Emmerich).]

Von Dr. **Hallenberger,**

Regierungsarzt beim Kaiserl. Gouvernement Kamerun, Marinestabsarzt der Res., z. Zt. Kiel.

Trotzdem das interessante Gebiet der Blutkrankheiten bereits nach allen Richtungen hin eingehendst durchforscht ist, harrt noch eine ganze Reihe wichtiger Fragen der Lösung, und von diesen ist die am meisten bearbeitete und trotzdem noch immer unklarste die der Aetiologie.

Nachdem schon Lenhartz im Jahre 1903 in seiner Arbeit: „Die septischen Erkrankungen“ auf schwere Blutveränderungen bei oder nach septischen Prozessen hingewiesen hatte, deren Blutbilder eine auffällige Uebereinstimmung mit dem Bilde der perniziösen Anämie oder, seltener, der akuten Leukämie zeigen, ist in den letzten Jahren eine ganze Anzahl von Beobachtungen über perniziös anämische oder leukämische Erkrankungen veröffentlicht worden, für die auf Grund des gelungenen Nachweises von Sepsiserregern ein subakuter oder chronischer septischer Prozeß als Ursache angenommen wurde. Der Gedanke, daß die bislang ätiologisch noch unklaren Blutkrankheiten zum Teil auf septischer Grundlage beruhen, ist von vornherein gar nicht von der Hand zu weisen, denn wie leicht ist es möglich, daß im Anschluß an eine Mandelentzündung, einen Furunkel oder eine sonstige geringfügige Entzündung, wie sie jeder Mensch wohl mehr als einmal in seinem Leben durchzumachen hat, ein kleiner Bakterienherd im Körper zurückbleibt, der weiter keine Erscheinungen macht, als daß er durch dauernde Erzeugung blutschädigender Bakteriengifte schließlich schwere Blutveränderungen hervorruft. Es fragt sich dann nur noch, ob solch dauernde Blutschädigung bei jedem Menschen zu einer ausgesprochenen Blutkrankheit führt, oder ob dazu eine besondere Disposition nötig ist.

Da es anderen Untersuchern gelungen ist, bei Kaninchen durch Einverleibung von Blutgiften ein der perniziösen Anämie des Menschen gleiches Blut- und Krankheitsbild zu erzeugen — ich will hier nur die Versuche von A. v. Domarus mit Phenylhydrazin uud Pyrogallol und die von Lüdke und Fejes mit den durch Alkohol- und Aetherextraktion gewonnenen lipoiden Substanzen von Bakterienleibern erwähnen — so habe ich die Frage, ob ein chronischer, septischer Prozeß als Ursache einer Blutkrankheit gelten kann, gleichfalls durch Tierversuche zu beantworten versucht. Die Versuche wurden auf Anregung von Herrn Prosektor Dr. Emmerich und in seinem Institut ausgeführt, und ich will nicht versäumen, ihm auch an dieser Stelle für die mir in liebenswürdiger Weise gebotene Gelegenheit zur Ausführung meiner Arbeiten verbindlichst zu danken.

Vor Beginn meiner Versuche habe ich mich nicht nur über die normalen Blutwerte meiner Versuchstiere unterrichtet, sondern ich habe

mir auch durch wiederholte Blutuntersuchungen bei 10 Tieren ein Bild von den normalen Blutwerten des Kaninchens im allgemeinen zu machen versucht. Letzteres erschien mir um so nötiger, als ich in mehreren Arbeiten mit Angaben über die Blutwerte des Kaninchens recht verschiedene Durchschnittswerte fand, wie aus folgender Vergleichsaufstellung hervorgeht:

	Tallquist-Willebrand	K. Ziegler	H. Heinecke	G. B. Gruber	v. Domarus	Klieneberger	Hallenberger
Hämoglobin	—	—	—	70—90 Proz.	100—120	50,5	63,3 Proz.
Erythrozyten	—	5—6 Mill.	—	4,5 bis 7,5 Mill.	4,47 bis 8,4 Mill.	5,25 Mill.	5,85 Mill.
Leukozyten	8000—13 000	8000—13 000	9000	5000—14 000	—	8150	8470
basophile L.	2—5 Proz.	3—5 Proz.	3 Proz.	2—10 Proz.	8,5 Proz.	2,5 Proz.	2,5 Proz.
eosinophile L.	0,5—3 „	einige	0,3 „	0,5—2,5 „	1,4 „	1,0 „	0,8 „
pseudoeosinophile L.	45—55 „	30—40 Proz.	36,6 „	37—54 „	53,[illegible] „	50,5 „	38,7 „
Lymphozyten	20—25 „	50—60 „	60,3 „	28—44 „	36,2 „	45,5 „	55,7 „
große Mononukleäre u. Uebergangsformen	20—25 „	5-10-12 Proz.	—	3—13 „	—	0,5 „	2,3 „

Worauf diese Verschiedenheit der ermittelten Durchschnittswerte zurückzuführen ist, entzieht sich meiner Beurteilung, vielleicht spielt die Ernährung und Haltung der Tiere, ob sie nur im Stalle gehalten werden oder freien Auslauf haben, eine gewisse Rolle. Die von mir untersuchten Tiere lebten ausschließlich im Stall. Auffallend ist der hohe, von v. Domarus mit 100—120 Proz. ermittelte Hämoglobinwert. Die Verschiedenheit der Zahlen für pseudoeosinophile Leukozyten und Lymphozyten beruht vielleicht darauf, daß die Werte für diese Zellen nicht nur im allgemeinen, sondern auch bei demselben Kaninchen außerordentlich schwanken, wie ich mich selbst überzeugen konnte, so daß man einen normalen Durchschnittswert für diese Zellen eigentlich kaum aufstellen kann. Die ungleichen Werte für die großen Mononukleären und Uebergangsformen finden ihre Erklärung vielleicht in der verschiedenen Auffassung dieser Zellart seitens der einzelnen Untersucher; ich selbst habe zu dieser Klasse nur die großen, einkernigen bzw. gelapptkernigen Zellen gerechnet, die bei guter Giemsa-Färbung ein düster blaurotes, fein gekörntes Protoplasma aufwiesen.

Das normale Blutbild des Kaninchens weist gewisse Erscheinungen auf, die dem normalen menschlichen Blutbild fehlen, und die man kennen muß. So besteht regelmäßig eine mehr oder wenige deutliche Anisozytose und Polychromasie der Erythrozyten, und selbst das Auftreten einzelner Normoblasten hat als völlig normal zu gelten. Die Gesamtzahl der Leukozyten ist durchschnittlich etwas höher, als beim Menschen; an Stelle der Neutrophilen des Menschen stehen beim Kaninchen die Pseudoeosinophilen. Diese und die Lymphozyten zeigen, wie erwähnt, beim Kaninchen außerordentlich schwankende Werte; es ergaben 20 Zählungen bei 10 gesunden Tieren 25—60 Proz. Pseudoeosinophile und 69—33 Proz. Lymphozyten; doch pflegt im allgemeinen beim Kaninchen die Normalzahl der Lymphozyten (55,7 Proz.) höher zu sein als die Normalzahl der Pseudoeosinophilen (38,7 Proz.). Der Prozentsatz der basophilen und eosinophilen Leukozyten und der großen Mononukleären und Uebergangsformen hält sich in etwa derselben Höhe wie beim Menschen und scheint auch recht beständig zu sein.

Der Gang meiner Versuche war, kurz geschildert, folgender: 3 Gruppen zu je 2 Kaninchen wurden mit je einem Streptokokkenstamm behandelt; es wurden benutzt ein nicht mäusepathogener Streptococcus viridans, ein nicht hämolytischer und ein hämolytischer Streptococcus pyogenes, beide für Mäuse höchst pathogen. Nach jedesmaliger Bestimmung der Blutwerte erhielten die Tiere allwöchentlich eine intravenöse Einspritzung von 2 ccm einer 24-stündigen, 1 Stunde bei 56° gehaltenen Streptokokkenbouillonkultur für die Dauer von 8 Wochen. Hieran schloß sich eine Pause von 4—5 Wochen, während der jedoch die Blutuntersuchungen fortgesetzt wurden. Nach dieser Pause wurde 1 Tier jeder Gruppe in derselben Weise wie vorher, aber nur 4 Wochen lang, mit den zugehörigen lebenden Streptokokken behandelt, nachdem deren Pathogenität für Mäuse erneut festgestellt worden war; von jetzt ab wurde bei den jeweiligen Blutuntersuchungen auch festgestellt, ob Streptokokken im Blute des Tieres kreisten, hin und wieder auch deren Virulenz geprüft. Das 2. Tier blieb zunächst als Kontrolltier, einige Zeit nach Beendigung der Behandlung des 1. Tieres mit lebenden Streptokokken wurden ihm in derselben Weise wie diesem lebende Streptokokken, jedoch ein neuer Stamm, eingespritzt. Die Blutuntersuchungen wurden bei den am Leben gebliebenen Tieren in der vorerwähnten Weise noch 4 Monate lang fortgesetzt, und die Tiere dann zur anatomischen Untersuchung, die natürlich auch bei jedem vorher eingegangenen

I.

Kaninchen 129 und 125, nicht mäusepathogener Streptococcus viridans (I).

Kaninchen 129.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyten	basophile L.	eosinophile L.	pseudoeosinophile L.				Lymphozyten	gr. Mononukleäre und Uebergangsformen	anormale Formen auf 200 Leukozyten	Gewicht	Bemerkungen
						Myelozyten	jugendl. Metamyelozyten	stabkernige	segmentkernige					
	%	Mill.	Taus.	%	%	%	%	%	%	%	%		g	
28. März 1. Woche	65	6,0	13,8	1	.	.	.	2,5	36,5	56	4		2300	8 Wochen je 22 ccm abgetöteter Bouillonkultur von Streptococcus viridans (I) intravenös
4. April 2. Woche	58	5,29	7,7	1,5	0,5	.	.	2	20,5	73	2,5		.	
26. April 5. Woche	55	5,97	15,6	1,5	1,5	.	0,5	3	23,5	67	3	1 Reizform, viel mittelgroße Lymphozyten	.	
24. Mai 9. Woche	49	5,26	9,1	0,5	1	.	.	1,5	14	82	1		2250	
22. Juni 13. Woche	54	5,91	8,1	0,5	1,5	.	.	4,5	27,5	64,5	1,5		2700	4 Wochen zuerst 1, dann 2 ccm lebender Bouillonkultur von Streptococcus viridans (I) intravenös. Von der ersten Einspritzung bis zur Tötung dauernd Streptokokken im Blut des ganz gesunden Tieres
30. Juni 14. Woche	54	5,4	10,2	3	0,5	.	.	2,5	30	63	1		.	
21. Juli 17. Woche	55	5,76	13,2	7	1	.	.	4	57,5	28	2,5		2800	
1. Sept. 23. Woche	58	6,01	11,3	3	1	.	.	.	22	70	4		2800	
13. Okt. 28. Woche	49	5,54	10,6	1	.	.	.	1,5	24,5	72	1		2900	
11. Nov. 32. Woche	48	5,42	13	.	0,5	.	.	0,5	16,5	79	3,5		.	
7. Dez. 36. Woche	46	5,51	11,3	3,5	.	.	.	.	30,5	63,5	2,5		3100	

Tiere vorgenommen worden war, getötet. Das Ergebnis der wöchentlichen Untersuchungen wurde tabellarisch festgelegt. Die sehr umfangreichen Tabellen können hier nur auszugsweise wiedergegeben werden.

20. Dez. Tier in voller Gesundheit getötet.

Die Sektion ergibt völlig gesunde innere Organe. Die blutbereitenden Organe makroskopisch und mikroskopisch ohne Veränderungen. Aus Milz und Knochenmark werden in Bouillon Streptokokken gezüchtet, die auf Blutplatten nicht weiter wachsen.

Kaninchen 125.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyten	basophile L.	eosinophile L.	pseudoeosinophile L.				Lymphozyten	gr. Mononukleäre und Uebergangsformen	anormale Formen auf 200 Leukozyten	Gewicht	Bemerkungen
						Myelozyten	jugendl. Metamyelozyten	stabkernige	segmentkernige					
	%	Mill.	Taus.	%	%	%	%	%	%	%	%		g	
18. März 1. Woche	75	5,15	9,6	1	0,5	.	.	3,5	49,5	43,5	2	.	2300	8 Wochen je 2 ccm abgetöteter Bouillon-
25. März 2. Woche	65	5,66	13,3	3,5	.	.	.	2,5	31	61	2	2 Reizformen	.	kultur von Streptococcus viridans
19. April 5. Woche	45	5,04	8,1	.	2,5	.	.	9	39	43	6,5	.	.	(I) intravenös
17. Mai 9. Woche	48	6,47	17,2	0,5	7	.	.	2,5	32,5	46,5	11	2 Reizformen	2300	
14. Juli 17. Woche	58	6,47	12,2	6	0,5	.	.	2,5	25,5	62,5	3	.	3100	
25. August 23. Woche	60	5,54	10	7	2,5	.	.	1	36,5	48,5	4,5	.	3100	4 Wochen je 2 ccm lebender Bouillonkul-
1. Sept. 24. Woche	50	5,16	9	7,5	2,5	.	.	2	32	47	9	.	.	tur von Streptococcus viridans
29. Sept. 28. Woche	45	5,82	14,6	2	0,5	.	.	4	38	47,5	8	1 Reizform	.	(II) intravenös. Von der 1. Einspritzung
26. Okt. 32. Woche	46	5,56	12,2	6,5	1,5	.	.	2,5	39,5	44	6	.	2800	bis zur Tötung dauernd Streptokok-
7. Dez. 38. Woche	48	5,54	15	2,5	1,5	.	.	1,5	38,5	49	6	1 Reizform	3000	ken im Blut des völlig gesunden Tieres

7. Dez. Tier in voller Gesundheit getötet.

Die Sektion ergibt: Rückstand einer alten, wässerigen, rechtsseitigen Brustfellentzündung. Die blutbereitenden Organe makroskopisch und mikroskopisch ohne Veränderungen. Aus Milz und Knochenmark wird nicht mäusepathogener Streptococcus viridans in Reinkultur mit gutem Wachstum gezüchtet.

Wie die Tabellen zeigen, sank bei beiden Tieren der Hämoglobingehalt während der 8 Wochen, in denen abgetötete Streptokokkenkulturen eingespritzt wurden, wenn auch ganz langsam, so doch immerhin um 20—25 Proz. unter die Anfangswerte, während die Zahl der Erythrozyten nicht merkbar beeinflußt wurde. Die Leukozytenzahlen waren sehr wechselnd, bald um einige Tausend erhöht, bald völlig normal, mit vorübergehender, regenerativer Verschiebung der Pseudoeosinophilen nach links im Sinne Arneths in der 4. bis 6. Woche und bei normalem Verhalten der übrigen weißen Blutzellen. Das Körpergewicht sank nur bei K. 129 um 50 g, um bei beiden Tieren in der Pause ganz erheblich, um 400 und 800 g zuzunehmen. Die Hämoglobinwerte erholten sich nach Aussetzen der Einspritzungen, blieben jedoch um 11 und 17 Proz. hinter den Anfangswerten zurück. Nach 4-wöchiger Pause erhielt K.

129 in wöchentlichen Abständen 4 Einspritzungen lebender Kulturen des zugehörigen Streptococcus viridans. Während dieser Zeit und in den ersten Monaten nachher stieg, trotzdem dauernd Streptokokken im Blute nachweisbar waren, der Hämoglobingehalt weiter bis 7 Proz. unter den Anfangswert; eine Beeinflussung der Erythrozyten fand in keiner Weise statt, die Leukozytenzahl war dauernd etwas erhöht, ohne daß das prozentuale Verhältnis der einzelnen Zellarten gestört war; das Körpergewicht stieg weiter. Erst im 3. Monat nach der 1. Einspritzung lebender Streptokokken, und nachdem in der Zwischenzeit dauernd Streptokokken im Blute gekreist hatten und noch kreisten, begann der Hämoglobingehalt ganz allmählich wieder bis 19 Proz. unter

II.

Kaninchen 130 und 122: mäuse- und kaninchenpathogener Streptococcus pyogenes anhaemolyticus (470).

Kaninchen 130.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyten	basophile L.	eosinophile L.	pseudoeosinophile L.				Lympohozyten	gr. Mononukleäre und Uebergangsformen	anormale Formen auf 200 Leukozyten	Gewicht	Bemerkungen
						Myelozyten	jugendl. Metamyelozyten	stabkernige	segmentkernige					
	%	Mill.	Taus.	%	%	%	%	%	%	%	%		g	
30. März 1. Woche	60	6,95	9,6	2,5	1	.	.	4	59,5	33	3		2400	8 Wochen je 2 ccm abgetöteter Kultur nicht hämolytischer Streptokokken (470) intravenös
6. April 2. Woche	50	5,63	7,9	1,5	1	.	.	1,5	33	60	3	1 Reizform	.	
27. April 5. Woche	50	6,41	18,5	1,5	1,5	.	.	6,5	41	48	1,5		2300	
25. Mai 9. Woche	51	6,18	8,7	2	1,5	.	.	4,5	26	65	1	1 Reizform, viel mittelgroße Lymphozyten	2200	
23. Juni 13. Woche	52	5,88	7,5	6	4,5	.	.	4,5	27,5	55	2,5		2800	4 Wochen zuerst 1, dann 2 ccm lebender Kultur nicht hämolytischer Streptokokken (470) intravenös. Von der 1. Einspritzung bis zur Tötung im Blut des gesunden Tieres dauernd Streptokokken, die nicht mehr pathogen für Kaninchen u. Mäuse sind und zuletzt etwas Hämolyse zeigen
30. Juni 14. Woche	53	6,0	21,8	11	.	.	.	7,5	52,5	26	3	4 Reizformen	.	
21. Juli 17. Woche	50	6,4	10,6	5	0,5	.	.	4,5	49	35,5	5,5		2500	
17. Aug. 21. Woche	53	6,88	23,4	7	2	.	.	5	53	29,5	3,5		2600	
15. Sept. 25. Woche	50	6,67	10,7	2	3	.	.	3	52	37	3		.	
13. Okt. 29. Woche	49	5,7	11,8	2,5	0,5	.	.	2,5	35,5	56,5	2,5	1 Reizform	2800	
11. Nov. 33. Woche	47	5,14	12,8	0,5	2	.	.	0,5	36	57,5	3		.	
7. Dez. 37. Woche	46	5,16	14,0	3,5	1,5	.	.	1,5	38,5	48,4	6,5		2000	

21. Dez. Tier in voller Gesundheit getötet.

Die Sektion ergab: Bindegewebige Umwandlung des linken Oberlappens und des oberen Teiles des linken Unterlappens mit pleuritischer Schwartenbildung nach Pneumonie. Mikroskopisch war in der Herzmuskulatur geringe Schwielenbildung festzustellen. Die blutbereitenden Organe makroskopisch und mikroskopisch frei von Veränderungen. Aus Milz und Knochenmark wurden in Bouillon und auf Blutplatten Streptokokken mit geringer Hämolyse gezüchtet, die aber weder weiterzuzüchten, noch für Mäusepathogen waren, aus der Lunge wurden Stäbchen vom Typus des Bacillus septicaemiae haemorrhagicae gezüchtet.

Kaninchen 122.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyten	basophile L.	eosinophile L.	pseudoeosinophile L.				Lymphozyten	gr. Mononukleäre und Uebergangsformen	anormale Formen auf 200 Leukozyten	Gewicht	Bemerkungen
						Myelozyten	jugendl. Metamyelozyten	stabkernige	segmentkernige					
	%	Mill.	Taus.	%	%	%	%	%	%	%	%		g	
15. März 1. Woche	71	5.87	6,6	3	.	.	.	0,5	29,5	66,5	0,5	.	1900	8 Wochen je 2 ccm lebender Bouillonkultur nicht hämolytischer Streptokokken (470) intravenös
22. März 2. Woche	40	2,32	17,4	2,5	.	.	.	8	56,5	28,5	4,5	1 Reizform, viel große Lymphozyten mit unregelmäßigen Kernen	.	
13. April 5. Woche	40	5,31	7,5	.	0,5	.	0,5	6,5	45	44,5	3	1 Reizform	1400	
11. Mai 9. Woche	45	4,99	10,8	2,5	0,5	.	1	7	42,5	44	2,5		.	
8. Juni 13. Woche	50	5,05	8,9	2,5	2	.	.	6	38	51	0,5		2300	
14. Juli 18. Woche	59	6,8	16,8	2,5	1	.	.	1,5	31,5	61,5	2		2700	
1. Sept. 25. Woche	60	7,01	18,4	7,5	1,5	.	.	0,5	23,5	65	2		.	1 ccm lebender Kultur hämolytischer, stark mäuse- und kaninchenpathogener Streptokokken (Griebel) (s. K. 120)
9. Sept. 26. Woche	50	4,68	15,0	5,5	1,5	.	.	2	37,5	46,5	7		.	Tier krank, 2 ccm wie vorher
19. Sept. 27./28. Woche	40	4,31	15,0	1	0,5	.	.	5	79,5	11	3	1 Reizform, stärkere Anisozytose und Polychromasie	.	Tier schwer krank und stark abgemagert, im Blut Streptokokken

19. Sept. Tier nach Blutuntersuchung getötet.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Multiple miliare Abszesse in Leber- und Herzmuskulatur, Ausscheidungsabszesse in beiden Nieren.

Mikroskopisch fanden sich neben beginnender Schwielenbildung frische, miliare Abszesse in der Herzmuskulatur, trübe Schwellung der Niere, miliare Abszesse der Leber.

Die blutbereitenden Organe makroskopisch und mikroskopisch ohne Veränderungen. Aus Herzblut, Milz und Knochenmark wurden stark mäusepathogene, hämolytische Streptokokken gezüchtet.

den Anfangswert zu sinken, und auch die Zahl der Erythrozyten wurde niedriger als vorher; bei den weißen Blutzellen machte sich eine über den Durchschnittswert gehende Vermehrung der Lymphozyten bemerkbar; das Körpergewicht des völlig gesunden Tieres nahm weiter zu und hatte, als das Tier nach weiteren 2 Monaten bei voller Gesundheit getötet wurde, das Anfangsgewicht um 1800 g überschritten. Bei der Sektion fanden sich keinerlei krankhafte Veränderungen, weder makroskopisch noch mikrokopisch, auch nicht an den blutbildenden Organen.

Aus Milz und Knochenmark konnten in Bouillon einige spärliche Streptokokken gezüchtet werden, die auf Blutplatten jedoch kein weiteres Wachstum zeigten. Um das Verhalten des Blutes bei Verwendung eines neuen Streptokokkenstammes zu prüfen, erhielt Kaninchen 125 nach $3^1/_2$-monatiger Pause in der üblichen Weise 4 Einspritzungen lebender Kulturen eines neuen Streptococcus viridans (II), mit dem Erfolg, daß bei ungestörtem Verhalten der Leukozyten langsam der Hämoglobingehalt um 15 Proz. und das Körpergewicht um 300 g fielen, um in den folgenden $2^1/_2$ Monaten, während deren dauernd Streptokokken im Blut nachweisbar waren, ebenso langsam wieder in die Höhe zu gehen. Bevor diese Werte ihre Höhe, die sie bei Beginn der Einspritzungen lebender Kulturen von Streptoccus viridans II hatten, erreichen konnten, wurde das Tier bei voller Gesundheit getötet. Bei der Sektion fanden sich außer einem alten pleuritischen Rückstand ebensowenig, wie bei Kaninchen 129, irgendwelche krankhaften Veränderungen der inneren und blutbildenden Organe. Aus Milz und Knochenmark konnten in Bouillon Streptokokken gezüchtet werden, die, im Gegensatz zu Kaninchen 129, auf Blutplatten als Streptococcus viridans gut weiterwuchsen und demnach in ihrer Lebensfähigkeit nicht abgeschwächt waren.

Während sich bei Kaninchen 122 nach der 1. Einspritzung ein ganz jäher Abfall des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl zeigte, fielen diese beiden Werte bei Kaninchen 130 nur wenig; eine Erholung der Werte, ohne daß jedoch die Anfangswerte völlig erreicht wurden, trat demgemäß bei Kaninchen 130 bald, bei Kaninchen 122 erst längere Zeit nach Aussetzen der Einspritzungen ein. Die Leukozyten verhielten sich zahlenmäßig recht schwankend, das prozentuale Verhältnis der Pseudoeosinophilen zu den Lymphozyten kehrte sich um, unter geringer regenerativer Verschiebung nach links, die sich bei Kaninchen 122 länger zeigte, als bei Kaninchen 130. Das Körpergewicht fiel bei Kaninchen 122 um 500 g, bei Kaninchen 130 um 200 g. Während der Pause erfuhren die Blutwerte bei Kaninchen 130 keine bemerkenswerten Aenderungen, das Körpergewicht stieg in der kurzen Zeit von 4 Wochen um 600 g. Auch durch die Einspritzungen lebender Streptokokkenkulturen (470) wurden Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl bei Kaninchen 130 nicht ungünstig beeinflußt; dagegen trat eine vorübergehende Leukozytose wiederum mit Umkehrung des prozentualen Verhältnisses der Pseudoeosinophilen und der Lymphozyten und mit geringer regenerativer Verschiebung nach links auf, das Körpergewicht fiel wieder um 300 g. In den folgenden 5 Monaten, während deren aus dem Blute des ganz gesunden Tieres dauernd Streptokokken gezüchtet werden konnten, die jedoch, im Gegensatz zum Originalstamm, die Mäusepathogenität verloren hatten, zeigte der Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl nach anfänglichem geringen Anstieg einen Abfall um mehrere Prozent (4—7 Proz.); die Leukozytenzahl blieb dauernd erhöht, ihr Blutbild ohne Störung, das Körpergewicht erreichte 2900 g. Nach Ablauf von 5 Monaten wurde das Tier bei voller Gesundheit getötet.

Bei der Sektion konnten außer einem alten, in bindegewebiger Umwandlung begriffenen pneumonischen Herd des linken Ober- und Unterlappens keine weiteren krankhaften Veränderungen festgestellt werden. Die histologische Untersuchung ließ geringe Schwielenbildung der Herzmuskulatur erkennen, die auf die Streptokokkeninfektion — ob als Narben von Abszessen oder Degenerationsherden, ließ sich nicht feststellen — zurückgeführt wurde. Die blutbereitenden Organe waren

makroskopisch und mikroskopisch frei von krankhaften Veränderungen. Aus der Lunge wurden Bazillen vom Typus des Bac. septicaemiae haemorrhagicae, aus Milz und Knochen Streptokokken mit geringer Hämolyse, die aber weder mäusepathogen, noch auf Blutplatten weiter züchtbar waren. Da Kaninchen 130 sich gegen die Einspritzungen lebender, als kaninchenpathogen festgestellter Streptokokken (470) unempfindlich zeigte, so ist anzunehmen, daß durch die vorausgegangene Behandlung mit abgetöteten Kulturen desselben Stammes eine aktive Immunität erworben war, die sich auch dadurch offenbart, daß der kaninchen- und mäusepathogene Stamm 470 durch die Passage über Kaninchen 130 seine Pathogenität völlig verloren hatte.

III.

Kaninchen 118 und 119: mäuse- und kaninchenpathogener Streptococcus pyogenes haemolyticus (Streck).

Kaninchen 118.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyten	basophile L.	eosinophile L.	pseudoeosinophile L.				Lymphozyten	gr. Mononukleäre und Uebergangsformen	anormale Formen auf 200 Leukozyten	Gewicht	Bemerkungen
						Myelozyten	jugendl. Metamyelozyten	stabkernige	segmentkernige					
	%	Mill.	Taus.	%	%	%	%	%	%	%	%		g	
1. März 1. Woche	72	6,58	7,3	2,5	1,5	.	.	1,5	23,5	69,5	1,5		1800	8 Wochen 2 ccm abgetötete Kultur hämolytischer Streptokokken (Streck) intravenös
8. März 2. Woche	65	5,8	12,0	5	1	.	0,5	9	20	62	2		.	
29. März 5. Woche	54	6,44	14,8	1	.	.	.	4,5	41	52	1,5	2 Reizformen	1700	
20. April 9. Woche	54	5,89	8,4	2,5	0,5	.	0,5	4	37,5	55	.		1600	
25. Mai 13. Woche	65	6,33	17,0	0,5	0,5	.	.	3	50,5	44,5	1		.	Tier erkältet
8. Juni 15. Woche	62	6,94	20,6	1,5	1	.	.	1	57	39,5	.		1800	4 Wochen zuerst 1, dann 2 ccm lebender Kultur hämolytischer Streptokokken (Streck) intravenös. Tier in der 3. Woche ohrkrank, im Blut dauernd nicht mäusepathogene Streptokokken
16. Juni 16. Woche	52	5,82	18,9	3	0,5	.	.	.	24	71,5	1	viel mittelgr. Lymphozyt.	.	
7. Juli 19. Woche	49	6,56	12,6	2	1	.	.	8	61	25	3	3 Reizformen	.	Tier schwer krank

12. Juli. Tier liegt tot im Stall.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Basillarmeningitis, ausgehend von einer linksseitigen Otitis media und interna. Krupöse Pneumonie des rechten Mittel- und linken Oberlappens.

Mikroskopisch fand sich außerdem feinkörnige Verfettung mit bindegewebiger Schwielen- und Narbenbildung der Herzmuskulatur, mäßige Verfettung der gewundenen und aufsteigenden Harnkanälchen in beiden Nieren. Von den blutbereitenden Organen war das Knochenmark zahlreicher als normal, infolge Vermehrung der Myeloblasten, Myelozyten und Normoblasten, die übrigen ohne Veränderungen.

Bakteriologische Diagnose: Aus Lunge, Ohr und Herzblut wachsen Bazillen vom Typus des Bac. septicaemiae haemorrhagicae, aus Herzblut außerdem nicht mäusepathogene, schlecht weiterwachsende, hämolytische Streptokokken.

Kaninchen 122 wurde nach der Behandlung mit abgetöteten Kulturen 4 Monate beobachtet. In dieser Zeit stiegen Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl langsam wieder an; während aber die Erythrozytenzahl den Anfangswert um 1 Million überschritt, erreichte der Hämoglobingehalt seinen Anfangswert nicht wieder. Die Leukozytenzahl blieb auch hier dauernd erhöht; ihr Blutbild war jedoch ungestört. Um das Verhalten des Tieres im Allgemeinen und des Blutes im Besonderen bei Behandlung mit lebenden Kulturen eines neuen Streptokokkenstammes zu prüfen, wurden Kaninchen 122 nach Ablauf von 4 Monaten in der üblichen Weise lebende Bouillonkulturen eines stark mäusepathogenen, hämolytischen Streptococcus (Griebel) eingespritzt. Der Erfolg war, daß das Tier schwer krank wurde, der Hämoglobingehalt um 20 Proz. und die Erythrozytenzahl um 2,6 Millionen unter stärker werdender Anisozytose und Polychromasie sanken; im Leukozytensystem machten sich zunächst keinerlei weitere Störungen bemerkbar, erst in der 3. Woche ließ sich eine Pseudoeosinophilie mit regenerativer Verschiebung nach links feststellen. Das schwer kranke und abgemagerte Tier — Gewichtsverlust 1400 g in 3 Wochen — wurde nach der Blutuntersuchung in der 3. Woche getötet. Die Sektion ergab das Bild der Septikämie; in der Herzmuskulatur fanden sich neben beginnender Schwielenbildung frische Abszesse. Die blutbereitenden Organe waren, auch mikroskopisch, ohne Veränderungen. Aus Milz, Herzblut und Knochenmark wurden stark mäusepathogene, gut weiterwachsende, hämolytische Streptokokken gezüchtet.

Kaninchen 119.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyten	basophile L.	eosinophile L.	pseudoeosinophile L.				Lymphozyten	gr. Mononukleäre und Uebergangsformen	anormale Formen auf 200 Leukozyten	Gewicht	Bemerkungen
						Myelozyten	jugendl. Metamyelozyten	stabkernige	segmentkernige					
	%	Mill.	Taus.	%	%	%	%	%	%	%	%		g	
. März 1. Woche	73	5,93	5,4	5,5	0,5	.	.	1,5	30,5	59,5	2,5		2000	8 Wochen je 2 ccm abgetöteter Kultur hämolytischer Streptokokken (Streck)
. März 2. Woche	70	4,97	8,6	4	3,5	.	3	3,5	28	55	3	3 Reizformen	.	
9. März 5. Woche	58	5,62	8,3	0,5	0,5	.	0,5	2	39	50	7,5	2 Reizformen	1900	
7. April 9. Woche	56	6.8	23,1	.	.	3,5	3	9	46,5	31	7	3 Reizformen, stärkere Polychromasie	1700	Akute Lungenentzündung

28. April. Tier liegt tot im Stalle.

Die Sektion ergab nur eine krupöse Pneumonie beider Lungen. Mikroskopisch fand sich außerdem feinkörnige Verfettung und beginnende Schwielenbildung der Herzmuskulatur, multiple, miliare Nekrosen in der Leber, feinkörnige Verfettung der gewundenen und geraden Harnkanälchen beider Nieren. Von den blutbereitenden Organen war das Knochenmark etwas zellreicher als normal, die übrigen ohne Veränderungen.

Während der Behandlung der Tiere mit abgetöteten Streptokokkenkulturen sank der Hämoglobingehalt des Blutes um 22, bzw. 9 Proz. Die Erythrozytenzahl änderte sich bei Kaninchen 118 nur wenig im un-

günstigen Sinne; bei Kaninchen 119 stieg sie nach anfänglichem Abfall um 1 Million um fast 2 Millionen. Bei Kaninchen 118 bestand dauernd eine Leukozytose mit geringer regenerativer Verschiebung der Pseudoeosinophilen nach links, bei Kaninchen 119 machte sich diese geringe regenerative Verschiebung schon nach der ersten Einspritzung, die Leukozytose jedoch erst in den beiden letzten Wochen bemerkbar. Das Körpergewicht fiel um 200 und 300 g. Leider starb Kaninchen 119 in der Woche nach Einstellung der Einspritzungen an einer akuten, krupösen Lungenentzündung; auf die die am Tage vor dem Tode festgestellte Hyperleukozytose mit stärkerer, regenerativer Verschiebung der Pseudoeosinophilen nach links zurückzuführen war. Die mikroskopisch festgestellte, beginnende Schwielenbildung in der Herzmuskulatur ist, ebenso wie die Lebernekrosen, wohl auf die Einwirkung der Streptokokkentoxine zurückzuführen. Bei Kaninchen 118 stieg der Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl in der Pause wieder an; den Anfangswert erreichte jedoch nur die Erythrozytenzahl, die Leukozytenzahl blieb dauernd etwas erhöht, das Körpergewicht erreichte die alte Höhe wieder. Trotzdem das Tier erkältet war, wurde nach 8-wöchiger Pause mit der Einspritzung lebender Kulturen des zugehörigen Streptokokkenstammes (Streck) begonnen. Sofort fiel der Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl wieder, während die bei Beginn der Einspritzungen, wahrscheinlich als Folge der Erkältung, bestehende Leukozytose nicht stärker wurde. Obwohl sich bei dem Tier während der Behandlung mit lebenden Streptokokkenkulturen eine Ohreiterung mit sekundärer Meningitis und eine Pneumonie ausbildete, wurden die roten Blutwerte erstaunlicherweise durch die aufgepfropfte Streptokokkeninfektion nicht nennenswert weiter ungünstig beeinflußt. Diese Tatsache und der Umstand, daß die aus dem Blute des Tieres wieder gewonnenen Streptokokken die Pathogenität des Originalstammes für Mäuse völlig verloren hatten, dürften darauf hinweisen, daß das Tier durch vorangegangene Behandlung mit abgetöteten Streptokokkenkulturen eine aktive Immunität gegen diesen an und für sich kaninchen- und mäusepathogenen Streptokokkenstamm erworben hatte. 2 Wochen nach der letzten Einspritzung lebender Kulturen starb Kaninchen 118, wie die Sektion zeigte, an Pneumonie und Meningitis, als deren Erreger ein Bazillus vom Typus des Bacillus septicaemiae hämorrhagicae ermittelt wurde. Die aus Milz und Knochenmark gezüchteten, schlecht weiter wachsenden, hämolytischen Streptokokken waren, wie die aus dem Blut des lebenden Tieres gewonnenen, nicht mäusepathogen. Von den blutbereitenden Organen zeigte nur das Knochenmark eine Veränderung, insofern es zellreicher, als normal war, infolge erhöhter Produktion von weißen und roten Blutzellen, deren unreife Formen, was besonders zu betonen ist, im peripheren Blut nicht erschienen waren. Man darf wohl annehmen, daß von allen festgestellten Veränderungen nur die Schwielenbildung in der Herzmuskulatur mit der Streptokokkeninfektion in Zusammenhang gestanden hat.

Kaninchen 120 wurde zuerst als Normalkontrolltier benutzt und zeigte während dieser Zeit in den Grenzen des Normalen bleibende Schwankungen des Hämoglobingehaltes, der Erythrozyten- und der Leukozytenzahl. Am 28. Juli wurde in der üblichen Weise mit der Einspritzung lebender Streptokokken begonnen, ohne daß eine Behandlung mit abgetöteten Kulturen vorangegangen war. Das Tier erhielt zunächst 4 Spritzen lebender Kultur des nicht hämolytischen Streptokokkenstam-

Kontrolltier. Kaninchen 120.

Datum	Hb.	Erythrozyten	Leukozyten	basophile L.	eosinophile L.	pseudoeosinophile L.				Lymphozyten	gr. Mononukleäre und Uebergangsformen	anormale Formen auf 200 Leukozyten	Gewicht	Bemerkungen
						Myelozyten	jugendl. Metamyelozyten	stabkernige	segmentkernige					
	%	Mill.	Taus.	%	%	%	%	%	%	%	%		g	
. März 1. Woche	69	5,17	8,5	5,5	1	.	.	1	36,5	54	2		1200	
9. März 5. Woche	64	5,0	7,7	1	1	.	.	2	37,5	56,5	2		.	4 Wochen zuerst 1, dann 2 ccm lebender Kultur nicht hämolytischer über Kaninchen 130 geführter Streptokokken (470), im Blut des gesunden Tieres dauernd nicht mäusepathogene Streptokokken
6. April 9. Woche	58	5,99	9,0	1	1	.	.	2,5	36	57,5	2		1600	
8. Juli 21. Woche	68	6,8	12,2	2	1,5	.	.	2,5	24	66,5	3,5		2800	
5. Juli 22. Woche	54	6,16	13,6	2	2	.	.	3,5	33,5	51	8	2 Reizformen	.	
24. Aug. 26. Woche	53	5,92	15,0	2	1	.	.	2,5	36,5	53,5	4,5		2800	2 ccm lebender Kultur hämolytischer Streptokokken (Griebel)
28. Aug.	50	5,63	23,6	1	.	.	2	8	62,5	19	7,5	stärkere Polychromasie 1 Reizform	2060	Tier schwer krank, fiebert hoch, magert zusehends ab, im Blut hämolytische Streptokokken

29. Aug. Tier liegt tot im Stalle.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Septische Milz, miliare Abszesse in der Herz- und Körpermuskulatur, Ausscheidungsabszesse in beiden Nieren.

Mikroskopisch fand sich außerdem feinkörnige Verfettung der Herzmuskelfasern, der gewundenen und der aufsteigenden Harnkanälchen, beginnende interstitielle Nephritis.

Aus Herzblut und Milz wurden mäusepathogene, hämolytische Streptokokken gezüchtet.

mes 470, der über Kaninchen 130 geführt war, mit dem Erfolg, daß das Tier völlig gesund blieb, obwohl in seinem Blut dauernd Streptokokken kreisten. Der Hämoglobingehalt sank um 14 Proz., die Leukozytenzahl erhöhte sich etwas, Erythrozyten und Körpergewicht blieben unbeeinflußt. In der 6. Woche setzte die Behandlung mit lebenden Originalkulturen des mäusepathogenen, hämolytischen Streptokokkenstammes (Griebel) ein, worauf das Tier sofort schwer erkrankte. Die roten Blutwerte wurden indes nicht nennenswert weiter geschädigt, wohl aber trat eine Hyperleukozytose, infolge erheblicher Vermehrung der Pseudoeosinophilen, mit regenerativer Verschiebung nach links auf. Am 5. Tage nach der 1. Einspritzung mit Stamm Griebel starb das Tier, wie die Sektion ergab, an ausgesprochener Septikämie. Aus dem Herzblute wurden mäusepathogene, hämolytische Streptokokken gezüchtet.

Dieser Versuch hat somit gezeigt, daß der an und für sich kaninchen- und mäusepathogene Stamm 470 durch die einmalige Passage über das gegen ihn immune Kaninchen 130 seine Pathogenität für Kaninchen und Mäuse verloren hat, daß andererseits Kaninchen 120, trotz der Vorbehandlung mit lebender Kultur des kaninchenpathogenen, jedoch abge-

schwächten Stammes 470, keinerlei Schutz gegen den stark tierpathogenen Stamm Griebel erlangt hat.

Als Ergebnis meiner Versuche ist zu buchen:

1) Durch die über mehrere Wochen fortgesetzten intravenösen Einspritzungen abgetöteter Streptokokkenbouillonkulturen erfahren die roten Blutwerte bei Kaninchen eine vorübergehende Schädigung, die in der Regel nicht sehr stark wird, mit dem Grade der Tierpathogenität des benutzten Streptokokkenstammes aber Schritt hält; in demselben Grade tritt im System der weißen Blutzellen eine Leukozytose auf mit geringer regenerativer Verschiebung nach links.

2) Bei Wiederholung der Einspritzungen nach mehrwöchiger Pause mit lebenden Kulturen derselben Streptokokkenstämme zeigen die unter 1) angeführten Blutveränderungen keine nennenswerte Steigerung. Die Tiere werden nicht krank, trotz der im Blute kreisenden Streptokokken, wohl aber verlieren diese ihre Virulenz.

3) Wird für die Einspritzungen lebender Kulturen ein anderer Streptokokkenstamm benutzt, so erkranken die Tiere, wenn der Stamm für sie pathogen ist, an schwerer Septikämie; Blutveränderungen treten, wie bei jeder Septikämie, ein, jedoch in auffällig geringem Grade. Die aus dem Blute der Tiere wiedergewonnenen Streptokokken sind in ihrer Virulenz ungeschwächt.

4) Ebensowenig wie das periphere Blut, lassen die blutbereitenden Organe der mit abgetöteten und lebenden Streptokokken behandelten Kaninchen irgendwelche Veränderungen, auch nicht in der Andeutung, erkennen, wie man sie bei perniziöser Anämie oder Leukämie zu sehen gewohnt ist.

Es ist mir demnach wohl gelungen, bei Kaninchen durch wochenlang fortgesetzte Einverleibung abgetöteter und lebender Streptokokkenbouillonkultur das Blut vorübergehend in ähnlicher Weise zu schädigen, wie es beim Menschen septische Erkrankungen tun, nicht aber schwere und dauernde Blutveränderungen vom perniziös anämischen oder leukämischen Typus zu erzeugen. Da von den vielen Menschen, die in ihrem Leben eine mehr oder weniger schwere Streptokokkeninfektion durchgemacht haben, nur ein ganz verschwindend kleiner Prozentsatz an perniziöser Anämie oder Leukämie erkrankt, so ist, unter Berücksichtigung meiner Versuchsergebnisse, vielleicht der Rückschluß gestattet, daß, sofern eine bakterielle Infektion überhaupt eine Rolle bei der Entstehung der perniziösen Anämie oder der Leukämie spielt, nicht durch die Bakterien und ihre Gifte allein die schweren Bluterkrankungen bedingt sind, sondern daß noch ein weiterer ätiologischer Faktor, vielleicht eine individuelle Disposition, bei der Entstehung dieser Blutkrankheiten vorhanden sein muß, wie man ja auch heute nicht mehr die Kombination Malariafieberanstieg — Chinin als alleinige Ursache des Schwarzwasserfiebers ansieht, sondern daneben auch der persönlichen Disposition eine wichtige Rolle zuweist. (G. C.)

Serologische Untersuchungen bei Mäusetumoren.

[Aus dem k. k. Serotherapeutischen Institut in Wien (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Richard Paltauf).]

Von Dr. **Michael v. Eisler**, und Dr. **Fritz Silberstein**,
a. o. Professor, Assistent am Institut f. allg. u. experiment. Pathologie.

Seitdem die experimentelle Geschwulstforschung gewisse Analogien mit Infektionen kennen gelehrt hat, nimmt das Studium der Immunität einen breiten Raum in den diesbezüglichen Untersuchungen ein. Dabei ergab sich, daß die Immunität bei Geschwülsten allem Anscheine nach keine einheitliche ist, sondern mehrere Ursachen haben dürfte.

So waren denn auch die Mittel, die zu ihrer Erzeugung angewandt wurden, verschiedener Art. Aktive Immunität gegen nachträgliche Uebertragung von Tumoren und auch Beeinflussung bereits bestehender Geschwülste wurde beobachtet, nicht nur nach Injektion von abgeschwächtem oder wenig virulentem Tumormaterial und Tumorpreßsäften (Jensen, Clowes und Baeslack, Clowes, Borrel, Bashford, Bashford, Murray und Haaland, Ehrlich, Apolant, Michaelis), sondern auch nach Einverleibung von artgleichen und artfremden Organen, namentlich aber von Blut (Bashford, Schöne, Michaelis und Fleischmann, Lewin). Die Tumorimmunität wurde ferner auch mit Fermenten in Beziehung gebracht. Einen besonderen Platz endlich nimmt die von Ehrlich beschriebene atreptische Immunität ein. Genauere Studien der hier obwaltenden Verhältnisse haben jedoch ergeben, daß die auf eine dieser Weisen erzielte Immunität nicht absolut, sondern von wechselnder Stärke und beschränkter Intensität ist, und daß sie daher sowohl durch Benützung von sehr virulentem Impfmaterial, als auch durch Implantation größerer Tumormengen gebrochen werden kann. Tyzzer z. B. gelang es selbst durch Injektion großer Mengen getrockneten Tumors oder defibrinierten Blutes nicht, Tanzmäuse gegen einen von einer Tanzmaus stammenden Tumor zu immunisieren. Ueber das Wesen der bei all diesen Versuchen erzielten Resistenz geben die diesbezüglichen Untersuchungen keinen Aufschluß, zumal da auch ein Nachweis von Antikörpern bekannter Art bisher nicht erbracht werden konnte, obgleich ein solcher wiederholt versucht wurde. So hat es auch nicht an Bemühungen gefehlt, Immunsera mit zytolytischer Wirkung gegen Tumorzellen herzustellen. Im Jahre 1903 hat Jensen Kaninchen mit zerstoßenen Ca-Zellen vorbehandelt und nach Injektion des so erhaltenen Serums Rückbildung schon bestehender Tumoren beobachten können. Seine Resultate sind jedoch nach seinen eigenen Angaben nicht konstant. Clowes und Baeslack geben an, daß das Serum von Mäusen, bei denen ein Tumor spontan zurückgegangen war, das Wachstum von Tumoren zu hemmen im Stande ist. Auch bei der Mischung von Tumorimpfmaterial mit solchem Serum in vitro und nachheriger Injektion des Gemisches wollen die Autoren eine Wirkung des Serums gesehen haben. Beweiskraft kann aber ihren Versuchen nicht beigemessen werden, da sie mit einem Tumor arbeiteten, der nur in 30 Proz. der Fälle anging; außerdem waren die Differenzen zwischen behandelten und unbehandelten Tumoren recht gering. Noch weniger überzeugend sind die Versuche von Sticker. Dieser verwendete das Serum eines Hundes, dessen Sarkom spontan geheilt war. Nach Injektion dieses Serums hat er Wachstumshemmung und teilweise Rückbildung des Tumors bei 2 Hunden mit Hautsarkomen gesehen. Ueber gänzlich negative Resultate berichten Borrel und Michaelis. Jener verwendete das Serum eines mit Mäusetumoren gespritzten Schafes und eines ebenso vorbehandelten Hundes zur passiven Immunisierung. Dieser hatte eine ganze Reihe von verschiedenen Seris auf ihr zytolytisches Vermögen gegenüber Mäusekarzinomzellen in vitro geprüft. Zunächst untersuchte er die Sera weißer Mäuse, die sich bei wiederholter Tumorimplantation als immun erwiesen hatten, und das Serum grauer Mäuse, bei denen sich ein bis zur Erbsengröße gewachsener Tumor zurückgebildet hatte. Keines dieser Sera löste Ca-Zellen auf. Ebensowenig wirkten in seinen weiteren, gemeinsam mit Fleischmann unternommenen Versuchen normales Ka-

ninchenserum und Mäuseblut-Kaninchenimmunserum. Schließlich versuchte er auch, Immunsera gegen Ca-Zellen zu erzeugen, indem er Kaninchen Mäusekrebszellen injizierte. Diese Versuche scheiterten — nach des Autors eigenen Angaben — meist an technischen Schwierigkeiten; die wenigen gelungenen ergaben ein negatives Resultat. Während also aus den angeführten Arbeiten hervorgeht, daß der sichere Nachweis von zytolytischen Antikörpern bisher nicht erbracht wurde, gelang es in letzter Zeit Doerr und Pick, ferner Morgenroth und Bieling, durch Immunisierung von Kaninchen mit Mäusekarzinomen hämolytische Antikörper für Ziegen- und Hammelblutkörperchen zu erzeugen. Diese Fähigkeit, hämolytische Ambozeptoren von Forssmann-Typus zu erzeugen, ist jedoch nichts der Ca-Zelle Eigentümliches, da ja auch normale Mäuseorgane, vor allem Nierenzellen, diese Fähigkeit besitzen. Auch der Mäusesarkomzelle kommt nach Versuchen von Friedberger diese Eigenschaft zu.

Auf Grund der alten Angaben über die Resistenzerhöhung nach Einverleibung von Blut, und mit Rücksicht auf den Befund von Morgenroth und Bieling, die festgestellt haben, daß Ziegenblutkörperchen eine mindestens ebenso große, oder sogar stärkere Affinität zu den durch Immunisierung mit Tumorzellen erzeugten Lysinen haben, wie Tumorzellen selbst, versuchten wir zunächst, Mäuse aktiv durch Injektion von Ziegenblut gegen nachträgliche Implantation von Tumorzellen zu immunisieren.

Eigene Versuche.

Aktive Immunisierung mit Ziegenblut:

Versuch No. 1.

4 Mäusen werden in 4—5-tägigem Intervall je 2 ccm einer 10-proz. Aufschwemmung 3mal gewaschener Ziegenblutkörperchen injiziert. 7 Tage nach der letzten Injektion erhalten diese Mäuse, ebenso wie 4 Kontrollmäuse, eine Aufschwemmung eines in 100 Proz. angehenden Mäusekarzinoms[1]) in die Muskulatur des linken Hinterschenkels. 11 Tage nach der Injektion hatten alle Tiere — die vorbehandelten ebenso wie die unbehandelten — einen ungefähr bohnengroßen Tumor, der sich auch späterhin bei allen gleichmäßig entwickelte.

Der Versuch No. 2 wurde mit 8 Mäusen in der gleichen Weise angestellt und verlief ebenso.

Passive Immunisierung:

Der negative Ausfall der Versuche konnte bedingt sein durch die geringe Fähigkeit des Mäuseorganismus, Antikörper zu bilden. Darum haben wir, um sicher hämolytische Antikörper zu erzielen, Kaninchen mit Ziegen- und Hammelblut immunisiert. Nachdem wir uns nun überzeugt hatten, daß die so erzielten hämolytischen Ambozeptoren von den Mäuse-Ca-Zellen gebunden werden, prüften wir die Wirkung derselben auf das Angehen und Wachstum des Tumors.

1. Bindung hämolytischer Antikörper durch Ca-Zellen.

Die Bindung hämolytischer Ambozeptoren aus den verwendeten Ziegen- und Hammelblutimmunseris ergibt sich aus dem folgenden Versuche:

Versuch No. 3.

Die Immunsera wurden mit einem Meerschweinchenkomplement ausgewertet. Dann ließen wir eine 10-proz. Ca-Aufschwemmung und das Serum eine halbe Stunde bei 36° aufeinander einwirken, zentrifugierten und prüften mit demselben Komplement, wieviel AE[2]) noch in den Abgüssen enthalten waren.

1) Diesen Tumor wie auch das später benützte Mäusesarkom verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Joannovics.
2) AE = Ambozeptoreinheiten.

	Ziegenserum 1 Titer 1500 AE		Ziegenserum 2 Titer 2500 AE		Ziegenserum 3 Titer 2500 AE		Hammelserum 1 Titer 15000 AE		Hammelserum 2 Titer 20000 AE	
gesetzte AE	1500	30	2500	25	2500	25	15000	15	20000	20
von gebunden AE	1000	mehr als 20	2000	fast alle	2000	fast alle	mindestens 12000	15	16000	fast alle
bsortions-Quotient	0,66	mehr als 0,66	0,8	fast 1	0,8	fast 1	mindestens 0,8	1	0,8	fast 1

Versuch No. 4.

Ein analoger Bindungsversuch, in dem, statt der Tumorzellen, eine 10-proz. Aufschwemmung von gewaschener Hammelblutkörperchen zur Absorption verwendet wurde, ergab gleichfalls starke Bindung, und zwar:

Hammelserum 1 (Titer: 15000 AE):
Zugesetzte AE: 15000
Davon gebunden: 12000
Adsorptionskoeffizient: 0,8

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Ca-zellen die hämolytischen Ambozeptoren ungefähr in demselben Maße binden, wie die Hammelblutkörperchen selbst. Nach Feststellung dieser Tatsache gingen wir daran, den Einfluß dieser Sera auf die Tumorzellen zu prüfen.

2. Prüfung auf Zytolysine.

a) In Ziegen- und Hammelblut-Immunseris.

Versuch No. 5.

Beim ersten derartigen Versuche verwendeten wir ein bohnengroßes Tumorstück, welches, halbiert und fein zerkleinert, in je 2 ccm eines im Verhältnisse 1:8, resp. 1:80 verdünnten Kaninchenimmunserums aufgeschwemmt wurde; zur Kontrolle wurde ein zweites Stück mit der gleichen Menge der gleichen Verdünnungen von normalem Kaninchenserum behandelt. Die benützten Verdünnungen des Immunserums enthielten 200, resp. 20 AE. Bei der beschriebenen Versuchsanordnung war kein Einfluß des Serums auf das Angehen und Wachsen des Tumors zu erkennen.

Wir haben daher, um eine möglichst intensive Einwirkung des Immunserums auf den Tumor zu ermöglichen, folgende Versuchsanordnung gewählt: Ausgehend von der Ueberlegung, daß die Zellen in größeren Partikelchen der zytolytischen Wirkung entgehen könnten, haben wir uns bemüht, eine möglichst feine Aufschwemmung darzustellen. Stücke des Tumors wurden zu diesem Zwecke mit der Schere fein zerschnitten, in 0,85-proz. NaCl-Lösung aufgeschwemmt und ungefähr 1 Stunde lang geschüttelt. Dann ließen wir die Lösung sedimentieren, oder wir entfernten die gröberen Teilchen durch ganz kurzes Zentrifugieren, so daß eine trübe (stark opaleszierende) Flüssigkeit ohne gröbere Partikelchen resultierte. Durch Uebung gelang es uns, die Dichte der Aufschwemmung nach ihrem optischen Verhalten zu schätzen und ziemlich gleichmäßige Aufschwemmungen herzustellen, wie sich aus dem zeitlichen Auftreten der Tumoren zeigte. Für unsere Zwecke boten derartige Aufschwemmungen weiter den Vorteil, keine allzu massiven Infektionen zu verursachen und dadurch eine Einwirkung des Serums leichter erkennen zu lassen. Selbstverständlich enthielten die beschriebenen Aufschwemmungen genügend entwickelungsfähige Tumor-

zellen, da bei den mit denselben Emulsionen gespritzteu Kontrollmäusen ausnahmslos das Karzinom zur Entwickelung kam. Neben der Vermeidung allzu großer Mengen von Tumormaterial zur Inokulation war es anderseits unser Bestreben, größere Serumdosen zu verwenden. Wir haben daher je 0,5 ccm Tumoraufschwemmung mit 0,5 ccm Serum versetzt. Um auch eine sichere Komplementwirkung zu gewährleisten und nicht auf die ungewisse und relativ geringe Komplementwirkung des Mäuseorganismus angewiesen zu sein, haben wir zu der Mischung Tumor und Serum je 2 ccm frisches Meerschweinchenserum zugesetzt.

Versuch No. 6 vom 8. Juli 1916.

Folgende Proben wurden aufgestellt.

1. 0,5 Tumor, 2,5 NaCl
2. 0,5 Tumor, 0,5 norm. Kaninchenimmunserum
   2 ccm Komplement
3. 0,5 Tumor, 0,5 Hammelimmunserium [1])
   2 ccm Komplement
4. 0,5 Tumor, 0,5 Hammelimmunserum
   2 ccm NaCl

Das Gesamtvolumen beträgt in allen 4 Proben 3 ccm. Alle 4 Röhrchen wurden $1^1/_2$ h bei 36 ^{0} gehalten und von dem Inhalt jedes Röhrchens 3 Mäusen je 0,9 ccm in die Hinterschenkelmuskulatur injiziert.

Injiziert am 8. Juli 1916	Ergebnis vom 18. Juli	Ergebnis am 25. Juli
Serie 1	Maus 1: ? „ 2: ? „ 3: ?	Maus 1: bohnengroßer Tumor „ 2: „ „ „ „ 3: „ „ „
„ 2	Maus 1: haselnußgroßer Tumor „ 2: „ „ „ „ 3: „ „ „	Tumoren herausgenommen und zusammen gewogen: Gewicht 6,5 g
„ 3	Maus 1: bohnengroßer Tumor „ 2: „ „ „ „ 3: haselnußgroßer Tumor	Tumoren herausgenommen und zusammen gewogen: Gewicht 3 g
„ 4	Maus 1: haselnußgroßer Tumor „ 2: „ „ „ „ 3: † 12. Juli (interkurrent)	Maus 1: nußgroßer Tumor „ 2: „ „ „

Die Wachstumshemmung der Tumoren der Serie 1 dürfte auf eine Schädigung der Zellen durch Salzwirkung zurückzuführen sein. Aus dem Versuch geht hervor, daß die Wirkung des Hammelimmunserums eine äußerst geringe ist.

b) In Mäusekarzinom-Kaninchen-Immunseris.

Aus diesem Grunde versuchten wir, spezifisch wirkende Sera darzustellen. Zu diesem Zwecke immunisierten wir Kaninchen mit Ca-Aufschwemmungen. Wir verwendeten dazu 10-tägige Mäusetumoren, von denen gut erhaltene Partien fein zerschnitten und zerrieben und dann im Verhältnis 1:10 in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt wurden. Die Aufschwemmungen wurden durch mehrere Lagen Organtin filtriert, das Filtrat mit der gleichen Menge physiologischer NaCl-Lösung versetzt, so daß nunmehr 1 ccm der Aufschwemmung 0,05 g Tumor enthielt. Davon injizierten wir jedem der 6 Kaninchen in 7-tägigen

1) Titer 1:20000

Intervallen 2 ccm intravenös. Während der Immunisierung verloren wir 3 Kaninchen. 8 Tage nach der 3. Injektion wurden die 3 überlebenden Tiere entblutet. Die Sera wurden durch $^{1}/_{2}$-stündiges Erwärmen auf 56 ^{0} inaktiviert und dann ohne Zusatz aufbewahrt. Der Einfluß dieser Sera auf die Tumorzellen wurde in der Weise geprüft, daß wir bestimmte Serummengen auf Tumoraufschwemmungen in vitro in Gegenwart von Komplement einwirken ließen und dann diese Mischung injizierten.

Versuch No. 7 vom 23. Okt. 1916.

Je 0,5 ccm einer auf die oben (Versuch 6) beschriebene Art dargestellten Tumoraufschwemmung wurden versetzt mit je 2 ccm frischem Meerschweinchenserum und mit a) 0,5 ccm Tumorimmunserum No. 145, das 800 hammelhämolytische AE in 1 ccm enthielt, b) mit 0,5 ccm Hammelimmunserum, das 5000 AE in 1 ccm enthielt, c) mit 0,5 ccm 6-fach mit physiol. NaCl verdünntem, Hammelimmunserum, so daß 1 ccm ebenfalls annähernd 800 AE enthielt, d) mit 0,5 ccm normalem, inaktiviertem Kaninchenserum. Diese Mischungen wurden 2 Stunden im Brutschrank digeriert, dann aufgeschüttelt und von jeder Mischung je 3 Mäusen je 0,8 ccm intramuskulär injiziert. Das Resultat ist aus der Tabelle ersichtlich.

Injiziert am 23. Okt. 1916 Serie	Ergebnis am 9. Nov. 1917	Ergebnis am 21. Nov. 1917
a)	1: † interkurrent ohne Tumor	—
	2: glatt	2: glatt
	3: „	3: „
b)	1: † interkurrent	—
	2: glatt	2: glatt
	3: „	3: „
c)	1: † interkurrent	—
	2: erbsengroßer Tumor	2: haselnußgroßer Tumor
	3: bohnengroßer Tumor	3: nußgroßer Tumor
d)	1: † interkurrent	—
	2: erbengroßer Tumor	2: nußgroßer Tumor
	3: „ „	3: „ „

Versuch 8 vom 14. Nov. 1916.

Versuchsanordnung wie bei Versuch 7 vom 23. Okt., hämolytischer Titer des Serums 145 (1200 AE), des Hammelimmunserums (30000 AE).

Injiziert am 14. Nov. 1916 Serie	Ergebnis am 15. Dez. 1916
a) enthaltend 0,5 ccm Tumorimmmunserum	Maus 1: † interkurrent 21. Nov.
	„ 2: glatt
	„ 3: „
b) enthaltend 0,5 ccm Hammelimmunserum	Maus 1: haselnußgroßer Tumor
	„ 2: kleinnußgroßer Tumor
	„ 3: † interkurrent 20. Nov.
c) enthaltend 0,02 ccm Hammelimmunserum	Maus 1: kleinnußgroßer Tumor
	„ 2: bohnengroßer Tumor
	„ 3: haßelnußgroßer Tumor
d) enthaltend 0,5 ccm normales Kaninchenserum	Maus 1: haselnußgroßer Tumor
	„ 2: überbohnengroßer Tumor
	„ 3: dgl.

Versuch No. 9 vom 12. Dez. 1916.

Versuchsanordnung wie oben.

Hämolytischer Titer Serum 145 (2000), Hammelimmunserum (5000 AE) Von jeder Probe werden je 4 Mäuse mit je 0,7 ccm intramuskulär injiziert.

Injiziert am 12. Dez. 1916 Serie	Ergebnis am 26. Dez. 1916	Ergebnis am 12. Jan. 1917
a) enthaltend 0,5 ccm Tumorimmunserum	Maus 1: glatt	Maus 1: glatt
	„ 2: „	„ 2: „
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
b) enthaltend 0,5 ccm Hammelimmunserum	Maus 1: kleinnußgroßer Tumor	Maus 1: † mit großem Tumor
	„ 2: dgl.	„ 2: † dgl.
	„ 3: haselnußgroßer Tumor	„ 3: nußgroßer Tumor
	„ 4: kleinnußgroßer Tumor	„ 4: dgl.
c) enthaltend 0,2 ccm Hammelimmunserum	Maus 1: nußgroßer Tumor	Maus 1: † mit großem Tumor
	„ 2: kleinnußgroßer Tumor	„ 2: † dgl.
	„ 3: dgl.	„ 3: übernußgroßer Tumor
	„ 4: bohnengroßer Tumor	„ 4: dgl.
d) enthaltend 0,5 ccm normales Kaninchenserum	Maus 1: bohnengroßer Tumor	Maus 1: übernußgroßer Tumor
	„ 2: haselnußgroßer Tumor	„ 2: mit großem Tumor
	„ 3: bohnengroßer Tumor	„ 3: dgl.
	„ 4: dgl.	„ 4: dgl.

Ein gleichsinniges Resultat, wie die bisher angeführten Versuche mit Tumorimmunserum No. 145, ergaben noch einige andere Versuche, von deren Wiedergabe wir daher absehen können, zumal die verschiedenen gleichzeitig angewandten Hammelimmunsera das Tumorwachstum überhaupt nicht beeinflußten. Schließlich sei noch ein Versuch angeführt, in dem außer dem schon bisher verwandten Ca-Serum No. 145 auch die beiden anderen Ca-Sera No. 400 und No. 1266 in der gleichen Weise wie Serum No. 145 auf ihre Wirkung auf Ca-Zellen untersucht wurden. Die Auswertung auf hammelhämolytische Ambozeptoren hatte mit dem

Versuch No. 10 vom 13. April 1917.

Injiziert am 13. April 1917 Serie	Ergebnis vom 27. April	Ergebnis vom 5. Mai
a) enthaltend 0,5 ccm Ca-Immunserum 145	Maus 1: glatt	Maus 1: † 27. April (glatt)
	„ 2: „	„ 2: glatt
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
b) enthaltend 0,5 ccm Ca-Immunserum 400	Maus 1: † 21. April (glatt)	—
	„ 2: † 24. „ („)	—
	„ 3: glatt	Maus 3: glatt
	„ 4: „	„ 4: „
c) enthaltend 0,5 ccm Ca-Immunserum 1266	Maus 1: glatt	Maus 1: † 27. April (glatt)
	„ 2: „	„ 2: † 3. Mai (glatt)
	„ 3: „	„ 3: glatt
	„ 4: „	„ 4: „
d) enthaltend 0 5 ccm Normal-Serum	Maus 1: überbohnengroß. Tumor	Maus 1: nußgroßer Tumor
	„ 2: bohnengroßer Tumor	„ 2: dgl.
	„ 3: erbsengroßer Tumor	„ 3: haselnußgroßer Tumor
	„ 4: dgl.	„ 4: dgl.

verwendeten Komplement für No. 145 und 400 je 1000 AE, für No. 1266 = 250 AE per 1 ccm ergeben.

Wie aus diesem Versuche hervorgeht, wirken in der gleichen Weise wie Serum No. 145 auch die Sera No. 400 und 1266 zerstörend auf Krebszellen; bemerkt sei, daß letzteres 4mal weniger lösende Antikörper für Hammelblut besitzt, als die Sera No. 145 und 400. Es zerstören also alle untersuchten Ca-Immunsera die Ca-Zellen ausnahmslos, während von den zahlreichen verwendeten Hammelblutimmunseris bloß eines, und zwar nur unverdünnt angewendet, auf die Tumorzellen wirkte.

Bei den eben angeführten Versuchen wurde Meerschweinchenserum als Komplement verwendet.

Notwendigkeit des Zusatzes von Meerschweinchen-Komplement.

Um über die Notwendigkeit des Zusatzes von Meerschweinchen-Komplement Klarheit zu gewinnen, wurde folgender Versuch angestellt: Wir versetzten wieder je 0.5 ccm Tumoraufschwemmung mit a) 0,5 ccm Serum 145 und mit b) 0,5 ccm Normalkaninchensera. Nach $1^1/_2$-stündigem Verweilen im Brutschranke wurde 1,2 ccm NaCl zugefügt und je 4 Mäuse mit je 0,5 ccm injiziert, so daß die Menge des einverleibten Tumormateriales dem der früheren Versuche entspricht.

Versuch No. 11 vom 16. Jan. 1917.

Injiziert am 16. Jan. 1917 Serie	Ergebnis am 6. Febr. 1917
a) enthaltend 0,5 ccm Tumoraufschwemmung, 0,5 ccm Serum 145	Maus 1: † interkurrent „ 2: bohnengroßer Tumor „ 3: überbohnengr. Tumor „ 4: dgl.
b) enthaltend 0,5 ccm Tumoraufschwemmung, 0,5 ccm Normal-Kaninchenserum	Maus 1: † interkurrent „ 2: † „ „ 3: bohnengroßer Tumor „ 4: dgl.

Dieser Versuch zeigt, daß das Tumorimmunserum von Kaninchen ohne Zusatz von Meerschweinchen-Komplement unwirksam ist.

Auf Grund der im vorstehenden angeführten 5 Versuche soll nun das Verhalten der Hammelblutimmunsera und Ca-Sera besprochen werden. Nur in dem einzigen Versuche No. 7 vom 23. Okt. 1916 konnte das konzentrierte Hammelimmunserum das Angehen des Tumors verhüten; dasselbe Serum hatte jedoch in der Verdünnung, die dem hämolytischen Ambozeptorgehalt des Ca-Serums entsprach, keinen Einfluß mehr auf das Tumorwachstum. Wir wollen hier auch noch auf den früher angeführten Versuch No. 6 vom 8. Juli 1916 hinweisen, bei dem scheinbar ein geringes Zurückbleiben des mit Hammelblutimmunserums vorbehandelten Tumors gegenüber dem mit normalem Kaninchenserum digerierten festzustellen war. Abgesehen von diesen Befunden waren in den übrigen 4 hier angeführten, wie in allen anderen diesbezüglichen Versuchen weder durch unverdünntes noch durch verdünntes Hammelblutimmunserum irgendeine Hemmung des Wachstums der Mäuse-Ca festzustellen, um so weniger daher ein vollständiges Ausbleiben des Wachstums. Die Verdünnung der Hammelimmunsera wurde in diesen Versuchen vorgenommen, um den stärkeren Gehalt der Hammelblut-

immunsera an lösenden Antikörpern dem der Ca-Sera gleichzumachen. Die verwendeten Hammelblutimmunsera waren verschieden alt und besaßen verschiedene Titer, von 3000 bis 30000 AE. Gerade das wirksame Serum enthielt nur 5000 AE per Kubikzentimeter. Zur Erklärung dieses Befundes ist es notwendig, etwas näher auf das Verhalten der Hammelblutimmunsera zu den Mäuseorganen einzugehen. Bekanntlich enthalten die Organe einer Gruppe von Tieren, zu denen neben dem Meerschweinchen auch die Maus gehört, Antigen für Hammelblut, wie zuerst von Forssmann nachgewiesen wurde. Auch das Mäuse-Ca und -Sarkom (Doerr und Pick, Morgenroth und Bieling, Friedberger) enthält dieses Antigen. Seit der ersten Mitteilung von Forssmann ist über diesen Gegenstand bereits eine große Anzahl von Arbeiten erschienen, die eine Fülle interessanter Details geliefert haben. Wir wollen hier nur auf die für unseren Fall zunächst in Betracht kommenden Tatsachen eingehen. Ohne Zweifel muß das Hammelblutkörperchen und die Mäuseorgan-, bzw. die Mäusekarzinomzelle ein gemeinsames Antigen enthalten. Dies ergibt sich einerseits aus der Möglichkeit, durch Injektion von Mäusezellen hammelblutlösende Sera zu erzeugen, anderseits aus dem auch von uns erhobenen Befund — auf die betreffenden Bindungsversuche wird später noch ausführlich eingegangen werden —, daß Mäusekarzinomzellen aus Hammelblutimmunseris den lösenden spezifischen Antikörper binden. Dieses gemeinsame Antigen ist nach Doerr und Pick koktostabil und gegen Alkohol widerstandsfähig. Neben diesem in beiden Substraten vorkommenden Antigen enthalten aber sowohl Hammelblutkörperchen wie Organ-, resp. Tumorzellen noch eine Reihe anderer Gruppen, die für die betreffende Zellart spezifisch sind. Es sei hier auf die Ausführung von H. Sachs und Georgi, Orudschiew sowie von Georgi und Seitz hingewiesen, nach denen im Sinne der Ehrlichschen Theorie das Hammelblutkörperchen über 2 große Fraktionen A und B verfügt, welche wieder aus einer großen Zahl von Partialrezeptoren bestehen, daß aber die Meerschweinchenzellen, oder in unserem Falle Mäusezellen, nur einen Vertreter der Fraktion A besitzen. Anderseits muß auch den Meerschweinchenorgan- und Mäuseorganzellen noch außer dem mit Hammelblut gemeinsamen Antigen eine Reihe anderer, im Hammelblutkörperchen nicht vorkommenden Gruppen zukommen.

In dieser Hinsicht möchten wir auf Befunde von Forssmann und Fex und Forssmann hinweisen. Nach Forssmann und Fex gelingt es mit gekochtem Hammelblut, bei Meerschweinchen Hammelbluthämolysine zu erzeugen; daher muß das hammelhämolytische Antigen in gekochtem Hammelblut und gewissen Organen, z. B. Meerschweinchenorganen, die natürlich beim Meerschweinchen kein Lysin erzeugen, verschieden sein. Schon durch diesen Versuch ist der Nachweis erbracht, daß, neben dem für Hammelblut und Meerschweinchenorganen gemeinsamen, koktostabilen Antigen, in den Meerschweinchenorganen noch ein anderes koktostabiles, dem Hammelblut fremdes Antigen enthalten ist. Weiter fand Forssmann, daß das hammel- und ziegenhämolytische Antigen im Hammelblut $^1/_2$-stündiges Erhitzen auf 120° gut verträgt, dagegen im Ochsenblut schon bei 100° zerstört wird. Die hammel- und ziegenhämolytischen Antigene in den Organen der Meerschweinchengruppe verhalten sich so wie die gleich wirkenden Antigene im Hammelblut. Das ochsenhämolytische Antigen ist im Ochsenblut thermostabil, während es im Hammelblut schon durch $^1/_2$-stündiges

Erhitzen auf 100° C zerstört wird. Diese Hinweise werden zur Genüge die Mannigfaltigkeit der bestehenden Möglichkeiten dartun. Für unseren speziellen Fall muß man annehmen, daß das den Hammelblutkörperchen und der Tumorzelle gemeinsame Antigen in letzterer nur in geringerer Menge vorkommt oder in dem komplizierten Aufbau der Zelle nur eine untergeordnete Rolle spielt, so daß eine Verbindung mit den entsprechenden Antikörpern des Hammelserums die Lebensfähigkeit der Tumorzelle noch nicht zu schädigen braucht. Die Wirksamkeit des einen Hammelblutserums könnte in besonderen Verhältnissen begründet sein, indem erstens das zur Immunisierung verwendete Hammelblut besonders reich an dem gemeinsamen Antigen gewesen sein könnte oder zweitens das betreffende Kaninchen gerade für dieses Antigen Antikörper im stärkeren Maße als gewöhnlich gebildet hätte.

Während also das Hammelserum, mit Ausnahme des einen Falles, keinen Einfluß auf das Tumorwachstum hatte, waren die Ca-Sera in allen Versuchen in Gegenwart von Komplement bei der beschriebenen Versuchsanordnung imstande, die Krebszellen zu zerstören.

Auf diese Weise ist es zum ersten Male gelungen, soweit aus der uns zugänglichen Literatur zu ersehen ist, ein Immunserum darzustellen, das in einwandfreier Weise imstande ist, Zellen von Mäusetumoren zu zerstören. Denn die früheren Versuche von Jensen lassen nach seiner eigenen Angabe nur die Möglichkeit einer Beeinflussung zu, da sie jeglicher Konstanz entbehren. Den Versuchen von Clowes und Baeslack kann, da sie mit einem nur in 30 Proz. angehenden Tumor arbeiteten, keinerlei Beweiskraft beigemessen werden. Dasselbe gilt auch von den beiden Hundesarkomfällen Stickers. Gänzlich negative Resultate hatten Borrel, Michaelis, Michaelis und Fleischmann. Was die Technik der meisten Arbeiten betrifft, so wäre zu bemerken, daß die Beeinflussung schon bestehender Tumoren nicht notwendigerweise auf das Vorhandensein von Antikörpern zurückzuführen ist, wie auch von S. Fraenkel und Fuerer ausgeführt wurde. Daß es sich in unseren Versuchen nicht um eine Wirkung des artfremden Serums auf die Tumorzellen handeln kann, geht daraus hervor, daß Ca-Serum ohne Zusatz von Komplement und ebenso normale Kaninchensera mit Komplement keinen Einfluß auf das Angehen des Tumors hatten. Die Wirkungslosigkeit artfremder Normalsera wurde übrigens bereits durch Versuche von Michaelis sowie von Fraenkel und Fuerer festgestellt. Wir möchten an dieser Stelle nochmals ausdrücklich darauf hinweisen, daß auch uns der Nachweis von zytolytischen Tumorantikörpern in einwandfreier Weise nur bei Befolgung der im Versuche No. 6 beschriebenen Anordnung gelungen ist, während Versuche mit anderer Methodik den Einfluß der Tumorimmunsera nicht ohne weiteres erkennen ließen.

Spezifizität der zytolytischen Karzinomantikörper.

Die nächste Frage, die uns beschäftigte war, inwieweit die nachgewiesenen Antikörper für Tumorzellen spezifisch sind. An Bemühungen, für Tumorzellen spezifische Antikörper zu finden, hat es ja auch bisher nicht gefehlt. Sie beziehen sich allerdings nur auf fällende und komplementbindende Antikörper. Bei menschlichen Karzinomen haben Engel, Mertens, Maragliano, Serafini und Diez sowie Salomon durch Immunisieren von Kaninchen mit Serum Krebskranker und

anderem, von an Tumoren leidenden Menschen gewonnenen Material versucht, fällende Sera darzustellen, ohne daß es ihnen jedoch auf diese Weise gelungen wäre, eine mit Sicherheit spezifische Wirkung zu erhalten. Kullmann und Ranzi immunisierten mit menschlichen Ca- und Sa-Extrakten, und letzterer konnte mit dem so gewonnenen Serum auch nach vorheriger Absättigung des Tumorimmunserums mit normalem Menschenserum keinen für den Tumor spezifischen Niederschlag erhalten. Ebenso waren alle Versuche Ranzis, eine spezifische Komplementbindung nachzuweisen, erfolglos. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch eine Reihe anderer Autoren. Die angeblich spezifischen Resultate Romkes, der nach Ausfällung aller Normalpräzipitine durch Mischung seines Immunserums mit Ca - Extrakt eine Trübung erhalten haben will, sind nicht sehr beweisend, da bei der Präzipitation Trübungen allein unter solchen Umständen nicht als positive Reaktion angesehen werden können, weil sie durch alle möglichen, nicht kontrollierbaren Ursachen bedingt werden können. Auch mittels der anaphylaktischen Reaktion hat man versucht, spezifische Antikörper nachzuweisen, ohne daß ein eindeutiges Resultat hätte erzielt werden können. Wir selbst haben Präzipitationsversuche mit 2 unserer Sera und Mäusekarzinom, -sarkom, -organen und -serum angestellt. In allen diesen Substraten wurde der N-Gehalt durch Mikrokjeldahl bestimmt. Vor dem Versuche wurden sie dann durch entsprechenden Zusatz von physiologischer NaCl-Lösung auf den gleichen N-Gehalt gebracht. Bei dieser Versuchsanordnung konnte keine spezifische Wirkung beobachtet werden. Nachdem also auch unsere Präzipitationsversuche bei Mäusetumoren in voller Uebereinstimmung mit den bisherigen Ergebnissen bei menschlichen Karzinomen eine Spezifität nicht erkennen ließen, haben wir untersucht, ob unsere Tumorsera imstande sind, Mäuseblut zu lösen. Die erzielte Lyse war sehr geringfügig, namentlich im Vergleich mit der lytischen Wirkung gegen Hammelblut. Auch Morgenroth und Bieling geben an, daß Mäusenierenimmunsera Mäuseblut nicht lösen. Allein diese Versuche lassen noch keinen Schluß auf die Spezifizität der Wirkung der Ca-Sera zu, da ja den roten Blutkörperchen im Organismus eine gewisse Sonderstellung zukommt. So blieb denn nur ein Weg: die Wirkung von mit normalen Mäuseorganen hergestellten Immunseris auf unseren Tumor zu prüfen.

Einwirkung von Mäusenierenimmunseris auf Mäuse-Ca-Zellen.

Wir stellten daher in der oben für das Ca-Immunserum beschriebenen Weise Mäusenierenimmunsera dar. Es standen uns im ganzen wieder 3 derartige Sera zur Verfügung. Im folgenden werden die diesbezüglichen Versuche angeführt. Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie bei den Versuchen mit Ca-Seris.

Nach dem Ausfall dieses Versuches wäre man geneigt, eine Beeinflussung des Karzinoms durch die Nierensera anzunehmen, da 2 derselben das Angehen des Tumors in der ganzen Serie verhinderten und in der 3. Reihe nur eine Maus einen großen Tumor hatte. Zur richtigen Bewertung des Versuchsresultates muß aber bemerkt werden, daß die zur Infektion verwendete Tumoraufschwemmung ärmer an vermehrungsfähigen Zellen als sonst gewesen zu sein scheint, wie aus dem späten Angehen der Tumoren bei den Kontrollmäusen (s. Serie d) geschlossen werden

Versuch No. 12 vom 30. April 1917.

Injiziert am 30. April 1917 Serie	Ergebnis am 2. Juni	Ergebnis am 5. Juni
a) enthaltend 0,5 ccm Nierenimmunser. No. 91	Maus 1: † interkurrent (glatt)	—
	„ 2: glatt	Maus 2: glatt
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
b) enthaltend 0,5 ccm Nierenimmunser. No. 429	Maus 1: † interkurrent (glatt)	—
	„ 2: † dgl.	—
	„ 3: glatt	Maus 3: glatt
	„ 4: „	„ 4: „
c) enthaltend 0,5 ccm Nierenimmunser. No. 606	Maus 1: kleinnußgroßer Tumor	Maus 1: nußgroßer Tumor
	„ 2: glatt	„ 2: glatt
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
d) enthaltend 0,5 ccm Normalserum	Maus 1: † interkurrent nach 7 Tag.	—
	„ 2: † dgl. nach 6 Tagen	—
	„ 3: linsengroßer Tumor	Maus 3: bohnengroßer Tumor
	„ 4: bohnengroßer Tumor	„ 4: überbohnengr. Tumor

muß. Es wurde daher der Versuch mit den beiden anscheinend wirksamen Nierenseris No. 91 und 429 und einer Karzinomaufschwemmung gewöhnlicher Dichte wiederholt.

Versuch No. 13 vom 19. Mai 1917. Versuchsanordnung wie oben.

Injiziert am 19. Mai 1917 Serie	Ergebnis am 9. Juni 1917
a) enthaltend 0,5 ccm Nierenimmunserum No. 61	Maus 1: bohnengroßer Tumor
	„ 2: kleinnußgroßer Tumor
	„ 3: überbohnengroßer Tumor
	„ 4: erbsengroßer Tumor
b) enthaltend 0,5 ccm Nierenimmunserum No. 429	Maus 1: nußgroßer Tumor
	„ 2: überbohnengroßer Tumor
	„ 3: dgl.
	„ 4: kleinnußgroßer Tumor
c) enthaltend 0,5 ccm Normalserum	Maus 1: nußgroßer Tumor
	„ 2: dgl.
	„ 3: kleinnußgroßer Tumor
	„ 4: überbohnengroßer Tumor

Dieses Mal konnten die beiden Nierensera das Angehen des Tumors nicht verhindern. Da man keinen sicheren Anhaltspunkt dafür hat, wieviel vermehrungsfähige Zellen eine Tumoraufschwemmung enthält, könnte man den Einwand machen, die Wirkungslosigkeit der Nierensera im Versuch No. 13 sei auf eine zu massige Tumoraufschwemmung zurückzuführen. Um diesem Einwand zu begegnen, haben wir dieselbe Tumoraufschwemmung der Einwirkung eines Ca- und eines Nieren-Immunserums bei Gegenwart desselben Komplementes ausgesetzt. Nachstehend 2 Protokolle derartiger Versuche:

Versuch No. 14 vom 4. Juni 1917.

Injiziert am 4. Juni 1917 Serie	Ergebnis vom 26. Juni	Ergebnis vom 4. Aug.
a) enthaltend Ca-Immunserum No. 145	Maus 1: glatt	Maus 1: glatt
	„ 2: „	„ 2: „
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
b) enthaltend Nierenimmunserum No. 429	Maus 1: erbsengroßer Tumor	Maus 1: überbohnengr. Tumor
	„ 2: kleinerbsengr. Tumor	„ 2: dgl.
	„ 3: überbohnengr. Tumor	„ 3: nußgroßer Tumor
	„ 4: überhaselnußgr. Tumor	„ 4: übernußgroßer Tumor
c) enthaltend Normalserum	Maus 1: bohnengroßer Tumor	Maus 1: übernußgroßer Tumor
	„ 2: linsengroßer Tumor	„ 2: überbohnengr. Tumor
	„ 3: stecknadelkopfgr. Tumor	„ 3: † am 27. Juni
	„ 4: übererbsengroßer Tumor	„ 4: nußgroßer Tumor

Versuch No. 15 vom 19. Juli 1917. Versuchsanordnung wie im Versuch No. 13.

Injiziert am 19. Juli 1917 Serie	Ergebnis vom 11. Aug.	Ergebnis vom 25. Aug.
a) enthaltend Ca-Immunserum No. 145	Maus 1: † interkurrent (23. Juli)	—
	„ 2: glatt	Maus 2: glatt
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
b) enthaltend Nierenimmunserum	Maus 1: glatt	Maus 1: glatt
	„ 2: erbsengroßer Tumor	„ 2: bohnengroßer Tumor (18. Aug.)
	„ 3: linsengroßer Tumor	„ 3: haselnußgroßer Tumor
	„ 4: erbsengroßer Tumor	„ 4: † 13. Aug. (erbsengroßer Tumor)
c) enthaltend Normalserum	Maus 1: ?	Maus 1: fast nußgroßer Tumor
	„ 2: bohnengroßer Tumor	„ 2: nußgroßer Tumor
	„ 3: nußgroßer Tumor	„ 3: dgl.
	„ 4: bohnengroßer Tumor	„ 4: † überbohnengr. Tumor (17. Aug.)

In Versuch No. 14 vom 4. Juni und No. 15 vom 19. Juli hat das Nierenimmunserum No. 429, das sich im ersten Versuche (No. 12) als wirksam erwiesen hatte, gar keinen Einfluß auf die angewendete Tumoraufschwemmung, obwohl diese durch das gleichzeitig verwendete Ca-Immunserum vollständig zerstört wurde. Nur im ersten Versuch, also bei einer knapp an der unteren Grenze der Uebertragungsmöglichkeit des Tumors gelegenen Impfung, konnten 2 von den 3 Seris das Angehen des Tumors verhindern. In den übrigen Versuchen, von denen besonders die Parallelversuche mit Ca-Serum überzeugend sind, war kein Einfluß des Nierenserums auf das Angehen und Wachstum des Ca zu erkennen. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse müssen wir unseren Ca-Immunseris eine überraschend weitgehende Spezifizität zuerkennen, die durch die geringe Wirkung der Nierensera in einem der Versuche keineswegs in Frage gestellt wird. Im Gegenteil muß es wundernehmen, daß die Nierensera einen nur so geringen Einfluß zeigten, da den Organseris sonst keine so weitgehende Spezifizität zukommt. Wohl gelang es Joannovics durch lange Zeit ununterbrochen fortgesetzte Immunisierung, ein spezifisches

Hepatotoxin herzustellen. Dies glückte aber bloß infolge der besonderen, durch die außerordentlich lange Immunisierungsdauer sich auszeichnende Technik, da — nach Joannovics eigenen Angaben — infolge des Ueberwiegens der gemeinsamen Rezeptoren eine Spezifizität zytotoxischer Antisera nur schwer zu erzielen ist. Bei unseren Seris kommen derartige Umstände nicht in Betracht, da sie von nur 3mal injizierten Tieren gewonnen worden sind. So gelangen auch Fleischmann und Davidsohn nach genauer Berücksichtigung der einschlägigen Literatur, wie auf Grund eigener Versuche, zu folgendem Schlusse: „Organzellen erzeugen, in den Tierkörper injiziert, Organzell-Antikörper nicht organspezifischer und nicht streng artspezifischer Natur" [1]). Da aus unseren bisherigen Versuchen zweifellos der prinzipielle Unterschied in der Wirkung von durch Injektion normaler Organzellen und Ca-Zellen dargestellten Immunseris hervorgeht, erschien es uns wichtig, zu sehen, wie sich ein mit anderen Tumorzellen hergestelltes Immunserum dem Ca gegenüber verhält.

Versuche mit Mäusesarkom-Immunseris.

Wir haben zu diesem Zwecke Kaninchen mit Mäusesarkomen in derselben Weise immunisiert, wie wir es mit Karzinomen getan und oben beschrieben haben. Wir prüften dann wieder zunächst den Gehalt dieser Sera an Hammelbluthämolysinen und fanden, daß alle 4 Sera mindestens je 2000 AE in 1 ccm enthielten (höher wurden sie nicht ausgewertet). Hierauf wurde der Einfluß dieser Sera auf das Angehen und Wachstum von Mäusesarkom in derselben Weise geprüft, wie wir die Beeinflussung des Karzinoms durch Karzinomsera festgestellt hatten. In diesen Versuchen zeigte sich nun die vollständige Wirkungslosigkeit der 4 Sarkomsera auf das homologe Sarkom. Dieses Versuchsergebnis läßt 2 Deutungen zu: entweder die Sarkomzellen sind durch ein Immunserum überhaupt nicht zerstörbar, ähnlich wie es ja auch Bakterienarten gibt, die, im Gegensatz zu anderen, durch ihr homologes Serum nicht aufgelöst werden, oder bloß die zu unseren Versuchen benützten Sera sind wirkungslos. Gegen diese letztere Annahme spricht bis zu einem gewissen Grade schon ihr hämolytischer Titer gegen Hammelblut. Denn es ist doch nicht anzunehmen, daß bei der Immunisierung nur Antikörper gegen das hammelhämolytische Antigen der Sarkomzelle, nicht aber auch gegen ihre anderen Komponenten gebildet werden. So prüften wir denn die Einwirkung der Sa-Immunsera auf das Karzinom.

Versuch No. 16 vom 6. Nov. 1917.

Methodik wie sonst. Serie 1 zeigt die Einwirkung von Ca-Immunserum No. 400 auf die Ca-Aufschwemmung (als Kontrolle), Serie 2 und 3 gibt die Einwirkung zweier Sa-Sera wieder, und Serie 4 ist die Kontrolle mit Normal-Kaninchenserum.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß die geprüften Sarkomsera unter geeigneten Versuchsbedingungen das Angehen des Karzinoms verhindern. Nur bei 1 von 8 Mäusen der beiden Serien ging ein Tumor an. Es liegt wohl am nächsten, diese Ausnahme mit dem Vorhanden-

1) Ueber die mangelnde Spezifizität der Organantisera vgl. ferner H. Sachs in Kraus-Levaditi, Handb. d. Method. u. Techn. d. Immunitätsforsch., und Aschoff, Seitenketten-Theorie.

Injiziert am 6. Nov. 1917 Serie	Ergebnis am 24. Nov. 1917	Ergebnis am 4. Dez. 1917
1. enthaltend Ca-Immunserum No. 400	Maus 1: glatt	Maus 1: glatt
	„ 2: „	„ 2: „
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
2. enthaltend Sa-Immunserum No. 274	Maus 1: glatt	Maus 1: glatt
	„ 2: „	„ 2: „
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
3. enthaltend Sa-Immunserum No. 838	Maus 1: erbsengroßer Tumor	Maus 1: haselnußgroßer Tumor
	„ 2: glatt	„ 2: glatt
	„ 3: „	„ 3: „
	„ 4: „	„ 4: „
4. enthaltend Normalserum	Maus 1: bohnengroßer Tumor	Maus 1: übernußgroßer Tumor
	„ 2: erbsengroßer Tumor	„ 2: nußgroßer Tumor
	„ 3: linsengroßer Tumor	„ 3: haselnußgroßer Tumor
	„ 4: dgl.	„ 4: dgl.

sein eines größeren Partikelchens im Impfmaterial zu erklären, da in diesen die Zellen der Serumwirkung entzogen werden.

Die nächsten Versuche beschäftigen sich mit dem Verhalten des Sarkoms zu Ca- und Hammelimmunserum.

Versuch No. 17 vom 14. Febr. 1917.

Methodik wie sonst, nur wurde, um für die Einwirkung des Ca- und Hammelblutimmunserums auf das Sa möglichst günstige Bedingungen

Injiziert am 14. Febr. 1917 Serie	Ergebnis am 7. März 1917	Ergebnis vom 17. März
a) enthaltend Ca-Immunserum No. 145	Maus 1: Verdickung	Maus 1: haselnußgroßer Tumor
	„ 2: Bohne	„ 2: dgl.
	„ 3: Verdickung	„ 3: glatt
	„ 4: † interkurrent am 18. Febr.	—
b) enthaltend Hammelblutimmunserum	Maus 1: † interkurrent am 19. Febr.	—
	„ 2: Linse	Maus 2: Haselnuß
	„ 3: „	„ 3: † interkurrent (Erbse)
	„ 4: glatt	„ 4: glatt

Versuch No. 18. vom 18. Febr. 1917.

Injiziert am 18. Febr. 1917 Serie	Ergebnis am 7. März	Ergebnis am 17. März
a) enthaltend Ca-Immunserum No. 145	Maus 1: † am 19. Febr. (nach 24 h)	—
	„ 2: † dgl.	—
	„ 3: † dgl.	—
	„ 4: haselnußgroßer Tumor	Maus 4: übernußgroßer Tumor
b) enthaltend Hammelimmunserum	Maus 1: haselnußgroßer Tumor	Maus 1: übernußgroßer Tumor
	„ 2: dgl.	„ 2: dgl.
	„ 3: bohnengroßer Tumor	„ 3: haselnußgroßer Tumor
	„ 4: kleinhaselnußgroßer Tumor	„ 4: übernußgroßer Tumor
c) enthaltend Normalsernm	Maus 1: Haselnuß	Maus 1: übernußgroßer Tumor
	„ 2: Kleinnuß	„ 2: dgl.
	„ 2: Haselnuß, interk. † 5. März	—
	„ 3: Erbsen, interk. † 3. März	—

zu schaffen, eine ziemlich dünne Aufschwemmung genommen. Darauf dürfte das Freibleiben einzelner Mäuse in jeder Serie zurückzuführen sein.

Wir sehen also, daß sowohl das Hammelimmunserum, wie das für Ca so wirksame Ca-Immunserum das Sarkom unbeeinflußt lassen. Zur Beurteilung der Bedeutung dieser Resultate müssen wir zweierlei zusammenstellen: 1) Wir haben beobachtet, daß alle Ca-Immunsera prompt auf das Ca wirken, 2) Wir haben gesehen, daß die durch Normalzellen erzeugten Immunsera nicht oder nur sehr schwach Ca-Zellen beeinflussen, obwohl nach allen bisherigen Erfahrungen solchen Immunseris keine Organspezifizität zukommt. Bedenkt man dies, so kommt man zu dem Schlusse, daß der Ca-Zelle, außer den mit den anderen Zellen gemeinsamen Gruppen, noch eine für sie spezifische, in den normalen Organzellen nicht enthaltene, antigen wirkende Gruppe zukommt. Ob diese Gruppe für Ca und Sa identisch ist, darüber sollte, bis zu einem gewissen Grade wenigstens, Versuch No. 16 Aufschluß geben. In diesem Zusammenhange sei nochmals darauf hingewiesen, daß diese spezifischen Gruppen durch Präzipitation nicht nachgewiesen werden können. Bei dieser Reaktion sind offenbar diejenigen Eiweißkörper beteiligt, welche allen Zellen des Organismus gemeinsam sind, während die der Tumorzelle spezifischen Gruppen nur durch die zytolytischen Antikörper nachweisbar sind. Dieses Verhalten ist übrigens nicht ohne Analogie in der Immunitätsforschung, da auch bei den Bakterien oft die lösenden Antikörper eine strengere Spezifizität besitzen, als die fällenden. Aus dem Ausfall des Versuches No. 16 folgt nun, daß wir für Sa- und Ca-Zellen gemeinsame Gruppen annehmen müssen. Ob daneben noch für jede Zellart spezifische Gruppen vorhanden sind, läßt sich durch diese Versuche nicht entscheiden.

Bindung hämolytischer Ambozeptoren durch Karzinom- und Sarkomzellen.

Im Anschluß an die von uns demonstrierte Spezifizität der die Tumorzellen zerstörenden Antikörper sei auf das Verhalten der von Morgenroth und Bieling studierten Ziegenbluthämolysine in Mäusetumor- und Nierenimmunseris hingewiesen. Da für die Erzeugung von Ziegen- und Hammelbluthämolysinen — nur mit diesen beschäftigen sich Morgenroth und Bieling — ein für die Organzellen mehrerer im zoologischen System weit voneinander stehenden Tierarten gemeinsames Antigen in Betracht kommt, konnte von vornherein keine Spezifizität dieser Lysine angenommen werden. Und doch fanden die beiden Autoren, daß Tumorzellen die durch Immunisierung mit Nierenzellen entstandenen Ziegenblutambozeptoren weniger festhalten und im höheren Grade an Ziegenblutkörperchen abgeben als Nierenzellen. Die durch Immunisierung mit Tumorzellen erhaltenen Ambozeptoren werden von Tumorzellen ebenso stark oder stärker festgehalten wie von Nierenzellen. Es besteht also in der Bindungsfestigkeit der Ambozeptoren gegenüber homologen und heterologen Zellen ein Unterschied, der durch die Herkunft des Antigens bedingt ist. Weiter heißt es in der betreffenden Arbeit: „Es dürfte gewagt erscheinen, auf Grund der vorliegenden Versuche weitgehende Schlüsse zu ziehen. Immerhin ist es wahrscheinlich, daß eine völlige Identität der durch Tumorantigen einerseits, durch Nierenantigen anderseits ausgelösten Ambozeptoren nicht besteht.“ Im Zusammenhange mit diesen Befunden von Morgenroth und Bieling erschien es uns

von Interesse, zunächst zu untersuchen, in welchem Maße Karzinomzellen Hämolysin für Hammelblut aus unseren Ca-Immunseris und aus spezifischen Hammelblutimmunserum binden. Mehrere dieser Bindungsversuche wurden mit denselben Seris und mit denselben Tumoraufschwemmungen angestellt, die in den Versuchen verwendet wurden, welche die Wirkung dieser Sera auf das Wachstum der Tumorzellen feststellen sollten. Nachdem wir vor jedem Versuche den hämolytischen Titer der zu verwendenden Sera für Hammelblut unter Zusatz von frischem Meerschweinchenserum als Komplement bestimmt hatten, wurden abgemessene Serummengen, die die gleiche Anzahl Ambozeptoreneinheiten (= AE) enthielten, mit je 1 ccm Tumoraufschwemmung versetzt. In beiden Röhrchen wurde das Volumen durch entsprechenden Zusatz 0,85-proz. NaCl-Lösung gleichgemacht. Die Zellen im Serum blieben zur Bindung 1 Stunde bei 36°; dann wurden die Zellen scharf abzentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit zur Bestimmung des hämolytischen Titers unter Verwendung desselben Komplements auf ihren Gehalt an Hammelblutambozeptoren ausgewertet.

Versuch No. 19 vom 14. Nov. 1916.
1 ccm Tumorserum No. 145 enthält 1200 AE.
1 ccm Hammelblutimmunserum enthält 30000 AE.
Es wird je 1 ccm Tumoraufschwemmung mit 1200 AE Tumorserum resp. Hammelblutimmunserum zum Ambozeptor versetzt. Die Auswertung des Ausgusses ergab:

Abgußmenge	0,02	0,01	0,005	0,003	0,002	Zugesetzte AE	Davon gebunden	Absorpt.-Quotient
Hammelimmunserum	kompl. Lyse	part. Lyse	ungelöst	ungelöst	ungelöst	1200	1100	0,9
Ca-Immunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	part. Lyse	ungelöst	1200	800	0,66

Versuch No. 20 vom 12. Dez. 1916.
1 ccm Tumorserum No. 145 enthält 2000 AE.
1 ccm Hammelblutimmunserum enthält 5000 AE.
Je 1 ccm Tumoraufschwemmung wird mit einer 2000 AE enthaltenden Tumorserum- resp. Hammelblutimmunserum-Menge versetzt; die Abgüsse werden ausgewertet:

Abgußmenge	0,400	0,003	0,002	0,0015	Zugesetzte AE	Davon gebunden	Absorpt.-Quotient
Hammel-Immunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	Spur Lyse	2000	1000	0,50
Ca-Immunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	Spur Lyse	ungelöst	2000	1333	0,66

Versuch No. 21. vom 16. Jan. 1917.
1 ccm Tumorserum No. 400 enthält 4000 AE.
1 ccm Hammelblutimmunserum enthält 10000 AE.
Je 1 ccm Tumoraufschwemmung wird mit einer 2000 AE enthaltenden Tumorserum- resp. Hammelblutimmunserum-Menge versetzt; die Abgüsse werden aufgewertet:

Abgußmenge	0,005	0,004	0,003	0,002	0,0015	Zugesetzte AE	Davon gebunden	Absorpt. Quotient
Hammelimmunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	ungelöst	2000	1000	0,50
Ca-Immunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	Spur Lyse	ungelöst	ungelöst	2000	1500	0,75

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Ca-Zellen die Hammelbluthämolysine nicht nur aus dem homologen Serum, also die des Forß-

mann-Typus, sondern auch die des spezifischen Hammelblutimmunserums in beträchtlichem Maße zu binden imstande sind. Aus den vorliegenden Versuchen läßt sich nicht einmal mit Sicherheit annehmen, daß die Bindung aus dem Ca-Serum eine stärkere sei. Im 1. Versuch (No. 19) war ja doch sogar die Bindung aus dem Hammelblutimmunserum eine stärkere, als aus dem Tumorserum; im 2. und 3. Versuch war dann allerdings der Absorptionsquotient des Ca-Immunserums höher, als der des Hammelblutimmunserums; die Differenzen waren jedoch keine sehr beträchtlichen, so daß sie sowohl in der verschiedenen Avidität der verwendeten Sera, als in dem Umstande begründet sein können, daß das Hammelserum wegen seines höheren Titers vor dem Versuche verdünnt werden mußte. Aus verdünntem Serum wird aber bekanntlich weniger absorbiert, als aus unverdünntem.

Da aus dem Verhalten der Sa-Sera zum Ca- und, infolge der Wirkungslosigkeit der Ca und Sa-Immunsera auf das Sa, die Frage nach der Identität oder Verschiedenheit der antigenen Eigenschaften der beiden Tumorzellarten bisher unbeantwortet gelassen werden mußte, wollten wir ihr Verhalten anderen Antikörpern gegenüber prüfen. Solche Antikörper waren in den Hammelbluthämolysinen gegeben. Nachdem

Versuch No. 22 vom 19. Jan. 1917.
Versuchsanordnung wie oben.[1])
1 ccm Ca-Serum enthält 3000 AE.
1 ccm Hammelblutimmunserum enthält 10000 AE.

Je 1 ccm Sa-Aufschwemmung wird versetzt mit einer 3000 AE enthaltenden Ca-Immunserum- resp. Hammelblutimmunserummenge. Die Auswertung der Abgüße ergibt:

Abgußmenge	0,002	0,0015	0,0013	0,0010	0,0007	Zugesetzte AE	Davon gebunden	Absorpt.-Quotient
Hammelblutimmunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	3000	keine nachweisbare Menge	θ
Ca-Immunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	part. Lyse	3000	1000	0,33

Versuch No. 23. vom 22. Jan. 1917.
Eine Ca- und Sa-Aufschwemmung wird gleichzeitig auf Bindung von hämolytischen Ambozeptoren aus Ca- und Hammelblutimmunserum geprüft:
1 ccm Ca-Serum enthält 3000 AE.
1 ccm Hammelimmunserum enthält 10000 AE.

Je 1 ccm Tumoraufschwemmung wird mit einer 1500 AE enthaltenden Ca-Immunserum resp. Hammelblutimmunserummenge versetzt. Die Auswertung der Abgüsse ergibt:

Abgußmenge	0,01	0,007	0,005	0,004	0,003	0,002	0,0015	Zugesetzte AE	Davon gebunden	Absorpt.-Quotient
Hammelimmunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	part. Lyse	1500	500	0,33
Ca-Immunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	part.-kompl. Lyse	part. Lyse	1500	833	0,55
Hammelimmunserum	kompl.*) Lyse	kompl.*) Lyse	kompl.*) Lyse	kompl.*) Lyse	kompl.*) Lyse	kompl.*) Lyse	kompl.*) Lyse	1500	höchstens 170	weniger als 0,13
Ca-Immunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	part. Lyse	1500	833	0,55

1) Die in diesem Versuche verwendete Sa-Aufschwemmung war sehr dünn.
*) Lyse bereits nach 15 Minuten komplett.

aus den oben angeführten Versuchen das Verhalten von Ca-Aufschwemmung den hämolytischen Ambozeptoren gegenüber bekannt war, untersuchten wir nunmehr, wie sich Sa-Aufschwemmungen im analogen Absorptionsversuch verhalten.

Versuch No. 24 vom 21. Febr. 1917.
Versuchsanordnung wie im Versuch No. 23.
1 ccm m Ca-Serum enthält 2000 AE.
1 ccm Hammelblutimmunserum enthält 5000 AE.
Je 1 ccm Tumoraufschwemmung wird mit einer 1000 AE enthaltenden Ca-Immunserum- resp. Hammelblutimmunserum-Menge versetzt. Die Auswertung der Abgüsse ergibt:

	Abgußmenge	0,01	0,006	0,004	0,003	0,0025	0,002	Zugesetzte AE	Davon gebunden	Absort.-Quotient
Ca-Aufschwemmung	Hammelimmunserum	kompl. Lyse	part. Lyse	ungelöst	ungelöst	ungelöst	ungelöst	1000	800	98
	Ca-Immunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	part. Lyse	Spur Lyse	ungelöst	ungelöst	1000	667	0,67
Sa-Aufschwemmung	Hammelimmunserum	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	kompl. Lyse	part. Lyse	1000	200	0,2
	Ca-Immunserum	kompl. Lyse	part. Lyse	Spur Lyse	ungelöst	ungelöst	ungelöst	1000	800	0,8

Wir sehen also, daß Sa-Aufschwemmungen aus dem Ca-Immunserum annähernd ebenso viel Hämolysin binden, wie Ca-Aufschwemmungen selbst. Im Gegensatz dazu vermag das Sa aus Hammelimmunserum fast nichts zu binden, trotzdem die Ca-Aufschwemmungen, in Uebereinstimmung mit den früheren Versuchen, aus dem angewendeten Hammelblutimmunserum ungefähr ebenso viel Ambozeptoren absorbiert, wie aus dem homologen Serum. Aus diesem verschiedenen Verhalten gegen Hammelbluthämolysine könnte man auf eine Verschiedenheit der Antigengruppen der Ca- und Sa-Zellen schließen. Jedenfalls muß man annehmen, daß die Ca-Zellen bindende Gruppen enthalten, die den Sa-Zellen fehlen.

Heil- und Simultanversuche mit Karzinomimmunserum.

Da die zerstörende Wirkung unseres Ca-Immunserums auf Krebszellen bei der beschriebenen Versuchsanordnung in vitro außer Zweifel stand, sind wir weiter gegangen und haben versucht, ob sich eine Serumwirkung auf die Ca-Zellen im Tierkörper feststellen läßt. Zu diesem Zwecke injizierten wir Mäusen die üblichen Mengen Ca-Aufschwemmung in die Schenkelmuskulatur der linken Seite. Gleichzeitig erhielten sie je 0,3 ccm Ca-Immunserum No. 145 in den anderen Schenkel.

Versuch No. 25 vom 16. Jan. 1917.
Ergebnis vom 30. Jan.: Maus 1: † am 22. Jan.
„ 2: † „ 26. Jan.
„ 3: erbsengroßer Tumor
„ 4: kleinerbsengroßer Tumor
Ergebnis vom 26. Febr: Maus 3: nußgroßer Tumor
„ 4: haselnußgroßer Tumor

Da das Serum bei dieser Versuchsanordnung nicht wirkte, injizierten wir im

Versuch No. 26 vom 24. Juli 1917
3 Mäusen sofort nach der Tumorinplantation unter die Haut derselben Seite ein Gemisch von 0,2 ccm Ca-Serum No. 145 und 0,8 ccm Meerschweinchenkomplement. Am 10. und 20. Juli erhielten die Mäuse nochmals die gleiche Dosis des Serumgemisches. Am 20. Juli waren die Tiere noch glatt; am 28. hatten bereits 2 Mäuse deutliche Tumoren, eine war noch glatt. Derselbe Befund wurde am 4. und 11. Aug. erhoben.

Versuch No. 27 vom 20. Juli 1917.

Am 20. Juli werden 3 Mäusen mit kleinerbsengroßen Tumoren je 0,2 ccm Ca-Serum 0,8 ccm Komplement unter die Bauchhaut injiziert. Die Injektionen werden am 24., 27. und 31. Juli wiederholt. Nach der letzten Injektion gehen die Tiere unter Krämpfen akut zugrunde. Die Tumoren sind trotz der Injektionen weiter gewachsen und hatten beim Tode der Tiere gut Bohnengröße erreicht.

Versuch No. 28 vom 28. Juli 1917.

Wir injizierten Mäusen, die nußgroße Tumoren hatten, Serumgemische von je 0,2 ccm Ca-Serum und 0,8 ccm Komplement in den Tumor. Bei einer von den 4 Mäusen wurde der Tumor abgestoßen, so daß eine Höhle resultierte. Bei den anderen Tieren konnte jedoch nach der Injektion keinerlei Veränderung an den Tumoren wahrgenommen werden.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß im Tierkörper eine Beeinflussung der Ca durch das Serum nicht stattzufinden scheint.

Da, wie von vielen Autoren festgestellt wurde, bei erfolglos geimpften Mäusen auch eine zweite Implantation negativ bleibt, erschien es interessant, zu sehen, ob bei Mäusen, die, mit den üblichen Gemischen von Ca-Zellen, Ca-Immunserum und Komplement injiziert und gesund geblieben waren, eine Immunität gegen nochmalige Tumorimplantation nachweisbar ist. Bei den diesbezüglichen Versuchen wurde die erste Injektion in den linken, die zweite in den rechten Schenkel gemacht. Die Reinfektion wurde mit einer ebenso dünnen Aufschwemmung vorgenommen, wie wir sie zu den Serumversuchen benützt hatten. Von 10 auf diese Weise reinfizierten Mäusen haben 8 auf der rechten Seite Tumoren bekommen, die sich rasch vergrößerten und den Tod der betreffenden Mäuse herbeiführten. 2 Mäuse blieben frei. Dieser Versuch spricht wohl gegen das Bestehen einer Immunität.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1) Es gelingt nicht, bei Mäusen durch wiederholte Injektion von Ziegenblut eine Resistenzerhöhung gegen Mäusekarzinom zu erzielen.

2) Läßt man Kaninchen-Hammelblutimmunserum und Meerschweinchenkomplement in vitro auf eine geeignete Aufschwemmung von Mäusekarzinomzellen einwirken, so ist, mit wenigen Ausnahmen, unabhängig von der Höhe des hämolytischen Titers, im darauffolgenden Tierversuch keine Schädigung der Zellen nachweisbar. Normale Kaninchensera und Meerschweinchenkomplement haben gar keinen Einfluß. Bei der gleichen Versuchsanordnung zerstören Karzinomimmunsera ausnahmslos die Karzinomzellen, wie aus der Erfolglosigkeit der nachträglichen Injektion des Gemisches in eine Maus hervorgeht.

3) Diese zytolytische Wirkung des Karzinomimmunserums auf Karzinomzellen ist nur bei genauer Einhaltung der beschriebenen Versuchsanordnung nachweisbar, insbesondere ist der Zusatz von Meerschweinchenkomplement unbedingt notwendig.

4) Mit normalen Mäuseorganen (Nieren) erzeugte Kaninchenimmunsera sind bei der gleichen Versuchsanordnung entweder ganz wirkungslos, oder sie beeinflussen die Karzinomzellen nur ganz schwach.

5) Eine ähnliche zytolytische Wirkung, wie das Karzinomimmunserum, zeigt auch das Sarkomimmunserum auf Zellen des Mäusekarzinoms.

6) Auf Sarkomzellen wirkt weder das homologe Sarkomimmunserum, noch das Karzinom-, noch das Hammelblutimmunserum.

7) In vivo läßt sich auch bei Variierung der Versuchsanordnung kein sicherer Einfluß des Karzinomimmunserums auf das Karzinom nachweisen.

8) Mit dem Serum-Karzinomgemisch injizierte Mäuse besitzen keine Immunität gegen nachträgliche Injektion von Tumorzellen.

9) Karzinomzellen binden Hammelbluthämolysin aus Kaninchen-Ziegenblutimmunserum, Hammelblutimmunserum und Karzinomimmun-

serum. Sarkomzellen binden zwar aus Karzinomimmunserum Hammelhämolysin ebenso stark wie Karzinomzellen selbst, dagegen absorbieren sie nur sehr wenig aus Hammelblutimmunserum.

10) Mit der Präzipitationsmethode war kein Anhaltspunkt für eine Spezifität der Tumorzellen zu gewinnen, da die Sera mit normalen Organzellen ebenso stark reagierten, wie mit den Karzinomzellen.

Aus diesen Versuchsergebnissen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Der Nachweis von zytolytischen Antikörpern gegen Mäusekarzinom ist mittels der angewandten Versuchsanordnung einwandfrei gelungen. Diesen Antikörpern kommt eine deutliche Spezifizität zu, da mit normalen Zellen erzeugte Immunsera unter den gleichen Bedingungen keine, oder nur eine ganz schwache Wirkung auf die Ca-Zellen ausüben. Dagegen müssen den Mäusekarzinom- und Sarkomzellen gemeinsame, den normalen Zellen nicht zukommende Gruppen zugeschrieben werden, da auch Sarkomimmunsera die Karzinomzellen in ähnlicher Weise beeinflussen, wie Karzinomsera selbst. Trotzdem läßt sich aus dem verschiedenen Verhalten der Karzinom- und Sarkomzellen bei der Bindung von Hammelhämolysinen aus Karzinom- und spezifischen Hammelblutimmunseris auf eine gewisse Differenz der bindenden Gruppen in der Karzinom- und Sarkomzelle schließen.

Literatur.

Apolant, Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1909; Zeitschr. f. Krebsforsch. 1911.
Bashford, Report of the Imperial cancer research fund. 1906. (The Brit. med. Journ. 1906.)
—, Murray and Haaland, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 1. 1908.
Borrel, Le problème du cancer. 1907.
Cowes, Brit. med. Journ. 1906.
Clowes and Baeslack, Journ. of exper. Med. Vol. 8. 1906.
Doerr u. Pick, Biochem. Zeitschr. Bd. 50. 1913.
— — Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 19. 1913.
Ehrlich, Arb. a. d. Königl. Inst. f. exper. Ther. in Frankfurt a. M. u. Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 5. 1907.
Engel, Deutsch. med. Wochenschr. 1903.
Fleischmann u. Davidsohn, Folia serol. 1908.
Forssmann, Biochem. Zeitschr. Bd. 37. 1911.
—, ebenda. Bd. 77. 1916.
— u. Fex, Ebenda. Bd. 61. 1914.
Fraenkel u. Fürer, Wien. klin. Wochenschr. 1916.
Georgi u. Seitz, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 26. 1917.
Jensen, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 34. 1903.
Joannovics, G., Wien klin. Wochenschr. 1909.
Kolle-Wassermann, Handb. f. pathog. Mikroorgan. 2. Aufl. Bd. 3.
Kullmann, Berlin. klin. Wochenschr. 1904. No. 8.
Lewin, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 4. 1906.
Maragliano, Berlin. klin. Wochenschr. 1904.
Mertens, Deutsch. med. Wochenschr. 1904.
Michaelis, I. Intern. Konfer. f. Krebsforsch., in Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 5. 1907.
— u. Fleischmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58. No. 4, 5 u. 6.
Morgenroth u. Bieling, Biochem. Zeitschr. Bd. 68.
Orudschiew, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 16. 1913.
Ranzi, Deutsch. Arch. f. klin. Chir. Bd. 84. 1908.
Romkes, Groningen 1913; zit. n. Apolant, in Kolle-Wassermann, 2. Aufl. Bd. 3.
Sachs u. Georgi, Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 21. 1914.
Salomon, Deutsch. med. Wochenschr. 1903.
Schöne, München. med. Wochenschr. 1906. No. 51.
Serafini u. Dietz, Giorn. d. R. Accad. di med. Torino 1907.
Sticker, Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 4. 1906.
Tyzzer, Journ. of med. Res. Vol. 32. 1915.

(G. C.)

Die Bekämpfung der Druse mittels Serums.

Von **H. W. Schiphorst,** Reserve-Roßarzt II. Kl.

Die Druse ist eine kontagiöse Pferdekrankheit, speziell für jüngere Tiere gefährlich, und äußert sich in einer diffusen Entzündung der Nasen- und Kehlschleimhäute, verbunden mit mukopurulentem Ausfluß und Anschwellung, häufig auch Abszedierung der regionalen Lymphdrüsen.

Die Krankheit kann jedoch auch als einfacher Katarrh der oberen Luftwege verlaufen, ohne sekundäre Drüsenerkrankung; als Komplikationen können auf metastatischem Wege Abszesse in anderen Lymphdrüsen und inneren Organen entstehen (Lungen, Leber, Milz, Gehirn usw.).

Geschichte.

Seitdem eine ordentliche Pferdezucht besteht, wird auch wahrscheinlich die Druse aufgetreten sein, und darum ist es wohl einigermaßen verwunderlich, daß weder bei Griechen und Römern irgend etwas Positives über die Krankheit geschrieben ist, noch in der Literatur des Mittelalters sichere Angaben über das Vorkommen derselben zu finden sind.

Zwar wird 1251 durch Jordaan Ruffus (7) von einer Pferdekrankheit Cimoira gesprochen, jedoch meldet er nur, daß diese Krankheit von Nasenflüssen begleitet werde, erwähnt jedoch mit keinem Wort die doch so charakteristische Lymphdrüsenschwellung, ebensowenig wie er etwas sagt über das epizootische Auftreten der Krankheit, so daß mit gleichem Recht an Druse wie an Malleus gedacht werden kann.

Uebrigens lassen verschiedene Anzeichen darauf schließen, daß man noch am Schlusse des Mittelalters alle mit Nasenfluß verbundenen Krankheiten unter einem Namen zusammenfaßte.

De Solleysel (7) (1664) vertrat den Standpunkt, daß sich während der ersten Lebensjahre des Pferdes überflüssige Säfte bildeten, die sich zu einer bestimmten Zeit entweder durch Abszedierung oder durch die Nase nach außen Bahn brechen müssen. Dieses vergleicht er dann mit den Kinderkrankheiten des Menschen, wie Masern, Scharlachfieber; er sagt nämlich im „Parfait maréchal", à la Haye MDCXCI, folgendes: „La gourme est une incommodité de laquelle, peu ou point de chevaux nés en ce climat échappent et se sauvent sans être attaqué. C'est une vuidange ou déchargent des humeurs superflues contractées dans la jeunesse, qui se fait ordinairement par abscess au dessous de la gorge entre les deux os de la ganache ou par les naseaux: nous ne pouvons la comparer mieux qu'à la petite vérole des enfants avec cette différence du lieu ou la nature se décharge."

In der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts machen die französischen Tierärzte einen Unterschied zwischen einer bösartigen und einer gutartigen und einer sogenannten falschen Druse.

Vitet (7) (1771) und Lafosse (7) (1773) betrachten die Krankheit als eine Folge der Anwesenheit eines bestimmten Drusengiftes im Körper resp. im Blute des Tieres. Nach Vitet (7) soll sich bei gutartiger Druse der giftige Saft durch Nase und Kehlgangslymphdrüsen Bahn brechen, während bei der bösartigen Druse die untersten Luftwege davon ergriffen werden; bei der falschen Druse endlich soll der Ausfluß durch die Luftwege ungenügend stattfinden, wodurch andere Organe in den Prozeß einbezogen würden.

Die Kontagiosität wurde bereits am Ende des 18. Jahrhunderts (1776) durch Bouwinghausen von Wallmerode (7) erkannt, der die Druse als eine spezifische Krankheit der Einhufer beschrieb. Nach ihm äußert sie sich beinahe stets, bevor das Tier das 4. oder 5. Lebensjahr erreicht hat. Sie dürfe nicht mit dem „Strengel" verwechselt werden, der nicht infektiös sei, sich überdies leicht auf Bronchien und Lungen ausdehne und mehr bei älteren Pferden vorkomme. (Strengel, von strangulare, bedeutet eigentlich krankhafte Verengung in der Kehle.)

Ungefähr 15 Jahre später wurde der kontagiöse Charakter der Druse wieder durch Kersting bestritten, der eine Verschleimung des Blutes als Ursache beschrieb; der

günstigste Verlauf war jener, bei welchem die „drusige Materie“ durch die Schleimhäute der Nasenkehlhöle ausgeschieden wird, während die Krankheit bestimmt einen bösartigen Charakter annahm, wenn der Schleim in die Lungen oder Eingeweide abgesetzt wurde.

Daß die Druse, obwohl nicht kontagiös, doch, und zwar speziell bei jüngeren Tieren, herrschend auftrat, erklärte er durch die Einwirkung derselben Ursache auf Tiere, die sich alle unter denselben Verhältnissen befanden.

Etwa um diese Zeit wurde durch Viborg (7) durch zahlreiche Versuche nachgewiesen, daß die Druse durch Infektion von Pferd zu Pferd übertragen werden kann. Auch er beschrieb die Krankheit als eine spezielle der jüngeren Tiere und suchte die Drusenmaterie ebenfalls im Blut.

Bezüglich der Ausscheidungen durch Nase und Kehle mit den zugehörigen Lymphdrüsen oder durch andere Organe in Verbindung mit dem gutartigen oder bösartigen Charakter der Druse teilte er die Ansicht von Kersting.

Zur Erlangung eines gutartigen Verlaufes der Krankheit schlug er die Impfung junger Pferde mit geringen Mengen Nasenausfluß leidender Tiere durch Einreibung in die Nasenschleimhaut vor.

Erdelyi (7) bezweifelt in „Die Drusenkrankheit der Pferde“ (1813) die Infektiosität der Druse ebenfalls nicht, weist jedoch auch ausdrücklich darauf hin, daß die Krankheit auch infolge plötzlichen Witterungswechsels, schlechter Fütterung und Verpflegung oder verdorbener Luft entstehen kann. Es trete dann eine abnorme pathogene Zusammensetzung der Lymphe ein, und der verkehrte Saft, in welchem die Drusenmaterie enthalten, müsse sich einen Ausweg durch die Schleimhäute des Atmungssystems oder durch die Lymphdrüsen suchen, widrigenfalls Gefahr bezüglich Uebertritts in andere Organe bestehe. Im Zusammenhang hiermit betrachtet Erdelyi (7) die an anderen Stellen des Körpers auftretenden Abszeßbildungen (Brustbeule z. B.) als durch dieselbe Drusenmaterie verursacht. Einen speziellen Unterschied zwischen Strengel und Druse macht er nicht. Mit „Strengel“ werden mehr die Fälle angedeutet, in denen die ganze Respirationsschleimhaut angegriffen war, Nasenausfluß, jedoch ohne Drüsenanschwellung, auftrat; bei gleichzeitiger Drüsenanschwellung wurde vom „Kropf“ gesprochen, während unter „Kehlseuche“ jene Fälle zusammengefaßt wurden, in denen bei dem Kehlleiden Schluckbeschwerden in den Vordergrund traten.

Bis zuletzt, nämlich bis zur Entdeckung der Krankheitskeime der Druse, hat das Werk Erdelyis seinen Einfluß ausgeübt.

Es ist, gleich allen früheren Betrachtungen über die Druse, auf der Lehre der Humoralpathologie basiert; stets stoßen wir auf den Gedanken einer speziellen Jugend- und Enwickelungskrankheit des Pferdes, wodurch die im Blut oder anderen Säften anwesenden überflüssigen und schädlichen Stoffe aus dem Körper ausgeschieden werden.

In gewissem Sinne würde es sich also um eine notwendige und heilsame Krankheit handeln, bei welcher der natürliche Weg für die Ausscheidung längs der Respirationsschleimhaut mit zugehörigen Lymphdrüsen ist.

Im Jahre 1830 finden wir eine neue Theorie durch Vatel und Hurtrel d'Arboval (7) aufgestellt. Hier ist nicht mehr von einem Reinigungsprozeß des dyskratischen Körpers die Rede, sondern von einem primären Katarrh der Nasen- und Kehlschleimhäute und sekundär durch sympathische Verbindung von einer Verstopfung und Vereiterung der Lymphdrüsen. Jedoch fand diese neue Theorie bei weitem nicht allgemeine Anerkennung, und die Humoralpathologie blieb noch lange verteidigt.

Einen Zwischenstandpunkt nahm Hertwig (7) ein, der an einen Katarrh der Respirationsschleimhaut, verbunden mit einer Erkrankung des Lymphgefäßsystems, denkt, deren direkte Ursache, als causa interna, Zurückhaltung von Hautauswurfstoffen sei.

Bleiweiß (7) betrachtet die Schwellung und Entzündung der Lymphdrüsen als bestimmt charakteristisch für die Druse und macht damit einen bequemen und deutlichen Unterschied zwischen Druse und Strengel. („Der Strengel hört auf, Strengel zu heißen, wenn nebst dem Leiden der Nasenschleimhäute auch die Lymphdrüsen des Kehlganges oder der nachbarlichen Gebilde erkranken und anschwellen, und bekommt dann den Namen Drüse oder Druse.“)

Während Malleus und der Hautwurm durch Bleiweiß noch für eine bösartige Form der Druse gehalten wurden, wobei die Entzündung der Nasenschleimhaut einen ungünstigen Verlauf nimmt, finden wir sie zuerst durch Traeger als selbständige Krankheiten angegeben. Zu dieser Meinung kam Traeger (7), weil er, trotz seiner zahlreichen Beobachtungen und seiner großen Erfahrnng, niemals den Malleus ausgehend von der Druse hatte entstehen sehen.

Auch Hauber (7) teilte diese Auffassung, jedoch noch Ende des 19. Jahrhunderts finden wir in Spinola (7) einen Vertreter der alten, irrigen Ansicht über den kausalen Verband der Druse und des Malleus.

In Haubner (7) finden wir übrigens einen Verteidiger der Idee, daß die Druse

eine Evolutionskrankheit sei und deshalb nur an ein bestimmtes Alter des Pferdes gebunden ist. Er spricht von einem durch das Blut ausgeschiedenen „Drusenstoff“, der den Körper entweder längs der Nasenschleimhaut (Blennorhöe) oder den Lymphdrüsen durch Abszedierung verlassen muß.

Dieterich (7) unterscheidet gegenüber der eigentlichen Druse, die junge Pferde bis zum 5. Lebensjahr trifft, noch einen „Kropf“, der im Frühjahr und Herbst die Luftwege der Pferde angreift und einen gelinderen Grad derselben repräsentiert; auch hegt er die Ueberzeugung, daß der Malleus unter ungünstigen äußeren Umständen aus der Druse entstehen kann.

Daß Röll (7) im Jahre 1885 noch über die Kontagiosität der Druse unsicher war, kann wohl Erstaunen erregen.

Im Jahre 1886 kam Dieckerhoff (7), ohne mit der wahren Ursache der Krankheit bekannt zu sein, zu dem folgenden richtigen Schluß: „Nach der Tatsache, daß sich die Druse durch Entzündungsprozesse mit der Tendenz zur Eiterung charakterisiert, daß dieselbe ansteckend ist, und daß bei den angesteckten Pferden die Erkrankung sich unter den nämlichen Merkmalen vollzieht, ist anzunehmen, daß von den eiterbildenden Mikroorganismen eine bestimmte Spezies das spezifische ansteckende Ferment der Druse darstellt.“

Im Lehrbuch der speziellen Pathologie von Friedberger und Fröhner (2) finden wir erwähnt, daß Schütz (3) die Reinkultivierung des Infektionsstoffes der gutartigen Druse gelungen sei, ein Erfolg, der auch bereits im Jahre 1885 durch Prof. Poels (4) erzielt wurde, der jedoch seine weiteren Versuche wegen Mangels an Materie bis 1887 und 1888 einstellen mußte, in welchen Jahren die Krankheit in ausgedehntem Maße in Rotterdam herrschte. Im Jahre 1888 erschien dann in den „Fortschritten der Medizin“ seine vorläufige Mitteilung über die Mikrokokken der Druse, der bald die bekannte Arbeit von Schütz (3) in der „Zeitschr. f. Hyg.“ von Koch und Flügge und von Sand und Jensen (5) in der „Tiermedizin“ folgte.

Geographische Verbreitung der Krankheit.

Das Gebiet der Druse erstreckt sich beinahe über die ganze Erde; nur Island scheint, nach Mitteilungen von Jensen (1), infolge seiner isolierten Lage, von der Infektion frei geblieben zu sein, während das Vorkommen in Irland und Argentinien noch nicht feststeht.

In den Tropen tritt die Krankheit ziemlich allgemein auf, und es ist mir aus persönlichen Mitteilungen des pensionierten Majors, Roßarzt Hoogkamer, bekannt, daß die Druse im gesamten Niederländisch Ostindischen Archipel wenigstens ebenso frequent herrscht, wie in den Niederlanden selbst. Nur wenige junge Pferde bleiben dort von der Krankheit verschont, und ihr Verlauf ist dort ebenso abwechslungsreich wie hierzulande; ausgebreitete Metastasen sind dort noch mannigfaltiger.

Aetiologie.

Im Jahre 1888 wurde als Ursache der Druse der Streptococcus equi festgestellt. Es gelang nämlich durch gleichzeitige Untersuchungen von Schütz (3), Poels (4), Sand und Jensen (5), diesen Streptococcus im Eiter abzedierter Lymphdrüsen und im Nasenausfluß an Druse leidender Tiere nachzuweisen, ihn zu isolieren, rein zu kultivieren und durch Impfung dieser Kulturen die Druse mit ihren typischen Merkmalen bei anderen Pferden zu erwecken.

Der Streptococcus equi offenbart sich in Präparaten in teils leicht, dann wieder stark gebogenen, bisweilen sehr langen Ketten von wohl 50—60 besonderen Kokken, die dann das ganze Gesichtsfeld einnehmen; hingegen können sie andererseits auch wieder sehr kurz sein und hauptsächlich aus Mono- und Diplokokken bestehen. Im allgemeinen findet man die längsten Ketten in Präparaten, die aus frischem Lymphdrüseneiter und flüssigen Nährböden bereitet sind, während die kürzeren mit den Mono- und Diplokokken in Präparaten aus Kulturen von festen Nährböden dominieren. Die Reihen bestehen aus einer Ver-

kettung runder, doch auch wohl ovaler Kokken; bei den letzteren sind bisweilen die Enden intensiver gefärbt als die Mitte, und können wir also von 2 halbkugelförmigen Polen sprechen. Dieser Zustand geht einem Teilungsprozeß voran; die bei der Teilung neu gebildeten Kokken sind, in Uebereinstimmung mit dem Vorhergehenden, breiter als lang und grenzen mit den Seitenflächen aneinander. Resumierend, können wir also den Streptococcus equi in den Präparaten in 4 verschiedenen Formen antreffen:

1. Verkettung runder Kokken,
2. „ ovaler „ ,
3. „ von Kokken mit 2 stark gefärbten Polen,
4. „ von Kokken, breiter als lang und mit aneinanderliegenden Seitenflächen.

Die Färbung des Streptococcus equi gelingt leicht mit den gewöhnlichen wässerigen Anilinfarbstoffen und auch nach der Gramschen Methode, wenigstens wenn man die Entfärbung in Alkohol nicht zu lange ausdehnt. In den Präparaten sieht man bisweilen in einer Kette einzelne oder mehrere Kokken, welche den Farbstoff nicht aufgenommen haben; auch kann man große Kokken antreffen, die sich mehr intensiv färben, und diese werden von Schütz als Arthrosporen aufgefaßt. Es kann vorkommen, daß man ganze Ketten aus diesen großen, stark gefärbten Kokken aufgebaut findet, neben denen dann häufig einzelne, aus viel kleineren Kokken bestehende, kurze Ketten liegen, parallel zu den dicken oder in einer Ecke sich davon abscheidend. Bei diesen großen Streptokokkengliedern läßt sich bei Färbung mit Methylenblau sehr häufig Tetradenform feststellen, ja bisweilen beobachtet man, daß die ganze Kette aus derartigen tetraden Gliedern besteht. Bei starker Vergrößerung kann man bisweilen deutlich beobachten, wie aus diesen Tetraden solche kurzgliedrige Streptokokkenketten ihren Ursprung nehmen und sich abscheiden. Auch findet man wohl kurze Parallelketten, deren Glieder auf derselben Höhe neben den dicken Kettengliedern liegen, was sich so erklären läßt, daß sich eine großgliedrige, aus Tetraden bestehende Kette in 2 Streptokokkenketten geteilt hat.

Rabe (6) hat zuerst auf die Tetradenform hingewiesen, während mehr ausgebreitete Untersuchungen über die Bildung von Seitenzweigen (Pseudodichotomie) durch Stolz (22) angestellt sind, welche die Meinung von Neumann und Lehmann (6), als habe man es hier mit einer abnormen Teilung zu tun, widerlegt haben und darauf hinweisen, daß es sich hier um einen vollkommen normalen Teilungsprozeß handelt, der durch Tetradenbildung eingeleitet wird, und daß die Streptokokken sich also, außer in der Längsrichtung, auch im Querschnitt der Ketten teilen können. Diese letzte Teilungsform verursacht die Bildung neuer Ketten.

Die Tetradenform wird nicht ausschließlich beim Streptococcus equi angetroffen, sondern auch beim Streptococcus pyogenes und dem Str. von Ostertag der Cerebrospinalmeningitis.

Wenn man den Streptococcus equi mit Anilinwassergentianviolett färbt, kann der Nachweis einer Kapsel um die Kokken gelingen, und es ergibt sich daher, daß die Ursache der Druse ein Streptococcus mucosus ist. Hierzu ist der Gebrauch einer jungen und frischen Kultur erforderlich, die überdies schnell gewachsen ist, und die Anfertigung eines dünnen Präparates und die Behandlung des Deckglases zuerst mit Chloroform und danach mit 1:100 Essigsäure. Die Kokken sind dann violettblau, die Kapsel violett gefärbt.

Die Form der Kapsel stimmt mit der des Coccus überein, ist also rund oder oval, wenn der Coccus rund resp. oval ist. Auch bei Diplokokken und bei Streptokokkenketten korrespondiert die Kapselform mit jener der Diplokokken resp. Ketten. In der Regel liegen die Kokken in der Mitte und ist die Kapsel also nach allen Seiten gleich breit; bisweilen liegt der Coccus mehr nach der Seite. Vereinzelt ist die Kapsel von großer und unregelmäßiger Form und dann vielfach auch schwer zu färben.

Eine gute Methode zum Nachweis der Kapsel des Streptococcus equi ist besonders auch jene mittels Tuschepräparaten (10). Am besten gebraucht man zu diesem Zweck unverdünnte Tusche von Günther Wagner und erhält dann den Coccus am schärfsten begrenzt. Mit einer ausgeglühten Platinnadel träufelt man einen Tropfen Tusche auf das vorher mit Alhohol oder Xylol sorgfältig fettfrei gemachte Objektglas und bringt dahinein eine kleine Menge Pferdeserumkultur. Je frischer die Kultur und je schneller gewachsen, desto besser wird das Resultat sein, denn bei einige Tage alten Kulturen gelingt in der Regel der Nachweis der Kapsel nicht mehr. Das Pferdesernm muß besonders auch weich geronnen sein, so daß beim vertikalen Stand der Serumoberfläche die Kulturtropfen nach unten in das Kondenswasser fließen, aus welchen Gründen man besorgt sein muß, im Brutofen die Serumfläche horizontal einzustellen. Obwohl der Nachweis der Kapsel auch möglich ist bei Streptococcus equi, der auf 2-proz. Traubenzuckeragar und bei 24-stündigem Aufenthalt im Brutofen bei 30° C kultiviert wurde, bleiben doch die Serumkulturen für das Kapselstudium die geeigneteren. Man streicht nun den Tuschetropfen, in den die Kokken gebracht und verteilt sind, auf dieselbe Weise, wie bei der Bereitung von Blutpräparaten, auf dem Objektglas aus, so daß dieses mit einer dünnen Tuschelage bedeckt ist, und läßt das Präparat lufttrocken werden. Obwohl das Präparat nun direkt mit Oelimmersionslinse besichtigt werden kann und die Kokken dann als leuchtende Flächen auf einem dunklen Hintergrund wahrgenommen werden (die Tuschelage absorbiert nämlich das Licht, doch sind die Kokken dicker und lassen das Licht durch, wenn sie nicht mehr durch die Tuschelage bedeckt werden), muß man zwecks Erlangung eines schönen Tuschepräparates noch nachfärben, was am besten geschieht mit verdünntem Karbolfuchsin, und zwar ± 10 m. Merkwürdigerweise ist eine Erklärung bis jetzt noch nicht gefunden, daß man die schönsten und schärfsten Formen auf Stellen erhält, die vor der Vornahme der Nachfärbung mit Zedernöl behandelt worden sind. Man tröpfelt [Poels (10)], auf das lufttrockene Tuschepräparat ein wenig Zedernöl, läßt dies über der Flamme zerfließen und trocknet dann zwischen Filtrierpapier, welches den größten Teil des Zedernöls wieder aufnimmt, so daß die Stelle nur noch mit einer äußerst dünnen Lage bedeckt bleibt. Wird darauf mit verdünntem Karbolfuchsin nachgefärbt, vorsichtig in Wasser abgespült, lufttrocken gemacht und das Präparat mit Oelimmersionslinse besichtigt, dann bemerkt man deutlich, daß der vorher mit Zedernöl behandelte Teil des Präparats viel schöner und deutlicher ist als der Rest. Prächtig kann man hier die Morphologie der rot gefärbten, in ihren lichtdurchlassenden Kapseln gelegenen Kokken studieren und erkennt deutlich, daß von der in der Regel zentralen Lage der Kokken inmitten der Kapsel viele Abweichungen vorkommen, ja man trifft sogar nicht selten völlig außerhalb ihrer Kapseln gelegene Kokken an.

Züchtung des Streptococcus equi.

Die Untersuchungen von Schütz (3), Poels (4), Sand und Jensen (5) über die Kultivierung des Streptococcus equi stimmen nicht ganz überein. Nach Schütz (3) ist eine gute Kultur nur auf geronnenem Blutserum und Bouillon zu erzielen, und er erhielt keine Entwickelung in Agar und Gelatine. Zwar fand er in den Tröpfchen am Boden des Agarröhrchens eine leichte, flockige Trübung, jedoch war dies auch das ganze Resultat. Sand, Jensen und Poels gelang die Züchtung einer Kultur auch auf Agar und Gelatine, und sprechen Sand und Jensen sogar von einem kräftigen Wachstum, was wohl eigenartig ist, da auch spätere Forscher, wie z. B. Bongert (6), allgemein Agar und Gelatine als schlechte Nährböden betrachten, eine Erfahrung, die auch mit meiner persönlichen Erfahrung vollkommen übereinstimmt.

Auf jeden Fall stellt der Streptcoccus equi weitgehende Ansprüche an die Nährböden und unterscheidet sich darin beispielsweise vom Streptococcus pyogenes sehr. Nötig ist eine bestimmte chemische Zusammensetzung und eine bestimmte Alkalizität des Nährbodens, und findet ein gutes Wachstum auch nur bei Körpertemperatur statt.

Hieraus erhellt schon, daß Gelatine kein geeigneter Nährboden sein kann, da die Temperatur, unter welcher sie noch fest bleibt, für den Streptococcus equi tatsächlich zu niedrig ist. Doch kann man nach einigen Tagen in einer Gelatinestichkultur noch häufig Wachstum in Form kleiner, weißer Kolonien bemerken, obwohl es auch wohl fehlschlägt. Verfließen der Gelatine findet nicht statt.

Agar ist auch nur ein äußerst mäßig günstiger Nährboden. Nötig ist eine schwach alkalische Reaktion, und nach Laabs (6) ist das Wachstum am besten bei einem alkalischen Grad, der einem Zusatz von 1:3 Proz. Normalnatronlauge entspricht (Phenolphthalein-Indikator). Eine Stichkultur ist leichter zu erhalten als eine Oberflächenkultur. Auf Schrägagar sind die einzelnen Kolonien rund und haben ein bläulich durchsichtiges Aussehen, während das Zentrum etwas dunkler als der Rand ist. Eintrocknung erfolgt verhältnismäßig schnell. In einer Agarstichkultur zeigt sich nach 24 Stunden ein grauweißer Impfdraht, und bilden sich bisweilen 3—4 mm und am 2. Tage 4—7 mm lange Ausläufer, um darauf wieder zurückzugehen und einzutrocknen. Traubenzucker und Glyzerin tragen zur Förderung des Wachstums bei.

Auf Blutagarplatten tritt, gleich wie beim Streptococcus erisipelatos, Hämolyse durch Analysierung von Hämoglobin auf, so daß jede Kolonie sich mit einem hellen Ring von 2—4 mm umgibt, wo das Hämoglobin vollständig verschwunden ist.

Ein ausgezeichneter Nährboden wird durch weich geronnenes Pferdeserum gebildet, und ist die Kultur hier charakteristisch.

Rinderserum ist, gleich flüssigem Pferdeserum, weniger geeignet. Im Kondenswasser bemerkt man stets eine flockige Trübung.

Die Ursache des charakteristischen Aussehens der Kulturen auf weich geronnenem Pferdeblutserum muß in der den Streptococcus equi umgebenden Kapsel gesucht werden.

Wenn man etwas Eiter aus einer Drüse, die sich frisch gebildet hat und dann noch nicht mit einer dicken, fibrösen Kapsel umgeben ist, vermittels einer Platinnadel auf weich und frisch geronnenes Pferdeblutserum (frisch geronnen, weil sonst die Oberfläche zu trocken ist) impft, so bilden sich nach 18—24 Stunden bei 37 °C typische, durchsichtige Kolonien, die schleimig und fadenziehend sind, und die

sich bei leichter Berührung mit der Platinnadel zersetzen. Das eigenartige, durchsichtige Aussehen muß den Kapseln zugeschrieben werden, indem diese die Eigenschaft starker Wasseraufnahme besitzen und dadurch stark an Volumen zunehmen, so daß das Volumen sämtlicher Kapseln jenes sämtlicher Kokken weit übertrifft, wodurch die Anzahl der Kokken einer Kolonie immer verhältnismäßig klein ist im Vergleich zur Anzahl der Bakterien einer undurchsichtigen Kolonie.

Da der innere Zusammenhang der Kolonien klein oder nicht größer ist als die Kohäsion von Flüssigkeiten im allgemeinen, muß man darauf achten, daß die Kolonien nicht durch die in Serumröhrchen stets anwesende Flüssigkeit zusammenfließen, da sie sich bei horizontalem Stand der Röhrchen leicht über die Oberfläche ausbreiten. Es ist, weil sich diese Flüssigkeit aus physikalischen Gründen längs der Wände des Röhrchens sammelt, wünschenswert, mit weiten Röhrchen zu experimentieren, da das von Flüssigkeit frei bleibende Zentrum dann am größten ist.

In Verbindung mit der Eigenschaft des Streptococcus equi, infolge des Besitzes einer Kapsel, des Produktes der biologischen Wirkung der Kokken, durchsichtige Kolonien zu bilden, ist eine Verunreinigung in der Serumkultur leicht zu erkennen. Diese offenbart sich nämlich als undurchsichtige, weiße oder gelbe, auf oder in den Drusekolonien treibende oder schwebende Pünktchen, die häufig bis unmittelbar auf die Serumoberfläche gesunken sind. Häufig sind jedoch die fremden Kolonien unregelmäßig durch die Drusekolonien gewachsen, und wo es im ersteren Falle leicht war, aus einer solchen verunreinigten zu einer reinen Kultur zu gelangen, indem man mit einer Platinnadel eben nur eine durchsichtige Kolonie anrührte und diese auf einen neuen Nährboden überimpfte, ist dies im zweiten Falle nicht mehr möglich. Die Aussicht auf eine reine Kultur ist am größten bei Entnahme von Eiter aus einer frischen Lymphdrüse unter den nötigen Vorsorgemaßregeln, gering jedoch bei Entnahme von Schleim aus dem untersten Teil der Nasenhöhle.

Vielfach ist die Gewinnung einer reinen Kultur aus Nasenschleim möglich durch Entnahme von Eiter, der direkt aus der Nase von oben nach unten fließt, ein Vorgang, der eintritt, wenn man das Pferd zum Husten reizt. Vorsichtshalber läßt man das Pferd in diesem Fall erst Wasser trinken, um Verunreinigung mit Futterresten zu verhüten.

Serumagar ist ein guter Nährboden. Nach 12 Stunden ist bereits deutliches Wachstum zu konstatieren, und nach 24 Stunden sieht man zahlreiche graue, häufig bereits konfluierende Kolonien.

Bouillon. Das Wachstum in Bouillon kann im allgemeinen nicht üppig genannt werden, das eine Mal ist es stärker als das andere Mal. Pricolo (11) glaubte an einen Zusammenhang zwischen dem Wachstum in Bouillon und der Virulenz des Streptococcus equi, jedoch steht seine Meinung im Widerspruch mit späteren Erfahrungen. Es bilden sich in der Bouillon kleine, schnell auf den Boden sinkende Flöckchen. Auch hier fördert Traubenzucker das Wachstum sehr.

Serumbouillon bildet einen prächtigen Nährboden, und das Wachstum offenbart sich bestimmt in großen Flocken. Auf dem Boden häuft sich die dicke, flockige, schleimige Masse an.

In Milch findet wohl Vermehrung der Kokken statt, jedoch keine Veränderung in Aussehen und Reaktion der Milch.

Kartoffeln. Von der Kultur auf Kartoffeln ist makroskopisch wenig sichtbar, wenn Sand und Jensen auch von einem eigenartigen grauweißen Aussehen sprechen.

Peptonkochsalz ist ein schlechter Nährboden. Fügt man Trauben- oder Milchzucker hinzu, so wird das Wachstum besser. Aus Pepton wird kein Indol gebildet.

Bezüglich des Verhaltens des Streptococcus equi gegenüber Kohlehydraten, Glykosiden und polyvalenten Alkoholen sind ausführliche Untersuchungen durch Gordon und Holth (14), unabhängig voneinander, vorgenommen. Sie fanden hierbei Unterschiede gegenüber anderen Streptokokken, und haben ihre Versuche dadurch zur Erkennung der Spezifität der Ursache der Druse beigetragen, zu welcher Erkenntnis man übrigens auch auf Grund des eigenartigen epidemiologischen Verhaltens hätte kommen müssen. Jedesmal wurde durch Titrierung der gebildeten Säuremenge der Grad der Zersetzung der obengenannten Stoffe bestimmt, und falls keine stattgefunden hatte, war auch keine Reaktionsveränderung entstanden. Der Streptococcus equi zersetzt und bildet Säure aus Dextrose, Mannose, Galaktose, Fruktose, Maltose, Glykogen, Dextrin, hingegen nicht aus Sorbose, Xylose, Arabinose, Rhamnose, Laktose, Inulin, Sorbit, Mannit, Glyzerin, Amygdalin.

Pathogenität.

Als Schütz (3) den Streptococcus equi isoliert und rein kultiviert hatte, mußte er noch den Beweis für den ätiologischen Zusammenhang dieses neuen Mikroorganismus mit der Druse liefern. Infolge Mangels an Pferdematerial suchte Schütz nach einer anderen, leicht zu infizierenden Tierart, an der er vorläufig seine weiteren Versuche anstellen konnte. Er impfte Mäuse, Kaninchen und Caviae, und fiel ihm direkt die große Empfindlichkeit der weißen Maus für den Infektionsstoff der Druse auf. Stets erzielte er auf der Impfstelle einen phlegmonösen Prozeß, der sich in der Regel von der Schwanzwurzel bis zu den Nieren ausbreitete. Von hier aus gelangten die Mikroorganismen in die Lymphbahnen und auf diesem Wege in die Lymphdrüsen, die zuerst hyperplastisch wurden, um etwas später zu abszedieren, wenigstens wenn der Grad der Reizung durch eine genügende Anzahl Streptokokken groß genug war.

Im Eiter der Phlegmone konnte Schütz stets leicht den Streptococcus equi nachweisen, wie auch in den hyperplastischen und vereiterten Lymphdrüsen, in welch letzteren die Anzahl der Mikroorganismen größer war als in den ersteren.

Zuerst wurden die Bauchdeckendrüsen, darauf die lumbalen und mesenterialen und die Drüsen am Brusteingang erreicht. Auch konnte eine Gruppe überschlagen werden. Endlich kamen die Kokken dann in die Zirkulation, und folgte eine Dyskrasie. Aber die Streptokokken können auch, und dies wird in der Regel geschehen, direkt von der Impfstelle aus in die Blutbahn dringen, und kommt also die metatsatische Infektion direkt zustande und nicht längs dem Lymphsystem. Sobald die Streptokokken in das Blut gekommen sind, erfolgt Schwellung der Milz und Degeneration der parenchymatösen Organe und besteht gleichzeitig Aussicht auf Bildung multipler Abszesse in den verschiedenen Organen.

Milzschwellung und Degeneration von Leber und Nieren traf Schütz bei fast allen geimpften Mäusen an, und konnte er auch stets in der Milzpulpa die Ketten des Streptococcus equi nachweisen.

Dies waren konstant lange Ketten, was einen Unterschied bildet gegenüber den Streptokokken der Brustseuche, die in den Geweben der geimpften Mäuse stets als Diplokokken anwesend waren.

Metastatische Abszesse fand Schütz am meisten in der Leber, weniger in Milz und Lungen. Dies schrieb er der langsamen Zirkulation des Blutes gerade in der Leber zu.

Beginnt doch die Invasion, sobald die Kokken an der Intima der Gefäße haften bleiben, denn dann offenbart sich die Fähigkeit des Streptococcus equi, durch die Gewebe zu dringen. Schütz fand mikroskopisch in Präparaten aus der Leber, gefärbt mit Methylenblau, das Lumen eines Kapillargefäßes häufig vollständig mit Streptococcus equi angefüllt, die dann durch die Wände der Leberzellen drangen und die Zellen töteten. Lagen in der Nähe größere Gefäße, wie Zweige der Vena portarum oder Vena cava, dann kamen sie auch von außen durch die Wände in diese Gefäße.

Bisweilen war ein ganzer Acinus nekrotisch und kamen intensiv blau gefärbte Kokkenketten in großer Menge vor. Dann folgte auch der Austritt weißer Blutkörperchen, und es entstand ein Abszeß.

Derartige Bilder können auch in den Nieren gefunden werden, und findet man die Schlingen der Glomeruli mit Kokken gefüllt; auch in den Vasa efferentia und af-

ferentia kamen sie vor, und es kann sogar die Tunica propria der Harnröhrchen durchbrochen werden, woraus sich das stellenweise Vorkommen der Ketten des Streptococcus equi im Urin erklärt.

Der penetrierenden Eigenschaft der Streptococcus equi schreibt Schütz (3) große Bedeutung für die Bildung von Metastasen zu.

Im Zusammenhang mit dem Vorhergehenden tritt infolge der Impfdruse bei der weißen Maus der Tod ein durch Septikämie, Pyämie oder Abmagerung und Erschöpfung: im ersten Falle, außer der lokalen Phlegmone, als Erscheinung Hyperplasie einiger Drüsen und Degeneration der parenchymatösen Organe sowie Milzschwellung; im zweiten Falle neben Abszedierung der Lymphdrüsen noch multiple Abszesse in den verschiedenen Organen, besonders in der Leber, und im dritten Falle außer der Phlegmone und der Eiterung einiger Lymphdrüsen allgemeine Abmagerung, also Erscheinungen von Kachexie.

Durch Impfversuche mit verschiedenen Kulturmengen ergab sich, daß die Kokkenmenge für den Ablauf von Bedeutung ist. Je größer die Anzahl, um so größer ist auch die Aussicht auf Septikämie und Pyämie, da dann die Gefahr des direkten Eindringens in die Blutbahn am größten ist.

Uebrigens muß darauf hingewiesen werden, wie dies auch bereits durch Pricolo (11) geschehen ist, daß die Virulenz des Streptococcus equi auch bezüglich der weißen Maus stark wechseln kann, und daß die zum Töten einer Maus benötigte Kulturmenge ziemlich differiert.

Feldmäuse sind nach Kitt (12) nicht tödlich zu infizieren; es entsteht ein lokaler Eiterungsprozeß, der wieder heilt.

Caviae sind viel weniger empfindlich als weiße Mäuse, sogar weniger als Kaninchen. Sand und Jensen gaben sie sogar als refraktär an. Auf jeden Fall vertragen sie ziemlich große, in die Pleurahöhle oder intraperitoneal eingebrachte Mengen der Kultur, und subkutan ist überhaupt kein Resultat zu erzielen.

Kaninchen. Gleich den meisten anderen Streptokokken, verursacht der in das Ohr eines Kaninchens geimpfte Streptococcus equi nur Erysipelas. G. Sand und O. Jensen (5) brachten in die Ohrenvene 1—2 ccm Kultur und verursachten damit bei 2 von 3 geimpften Tieren den Tod an Septikämie. Die subkutane Impfung behält in der Regel lokalen Charakter. Mit großen, intraperitoneal geimpften Mengen der Kultur sind Kaninchen auch tödlich zu infizieren.

Ratte (Mus decumanus) und Hund sind beide wenig empfindlich, doch nicht absolut refraktär.

Von den Vögeln ist das Huhn völlig unempfindlich für Infektion mit dem Streptococcus equi; der Spatz ist noch am empfindlichsten. Aus Spatzenblut erhält man eine Kultur, die für Ratten und Caviae dieselbe Virulenz besitzt wie die ursprüngliche Kultur. Eine Passage des Streptococcus equi durch den Spatz ändert also seine Virulenz für Ratte und Caviae nicht. Auch behalten für Caviae virulente Streptokokken diese Virulenz nach verschiedenen Passagen durch Maus und Ratte.

Pricolo (11) kam nach mehreren Passageversuchen zu der Ansicht, daß ein für eine Tierart virulenter Streptococcus equi diese Virulenz nach verschiedenen Passagen durch andere, mehr oder weniger für Infektion empfindliche Tierarten behält.

Pricolo (11) unternahm auch eine Reihe von Versuchen bei Pferden, Caviae und Kaninchen mit Pleuraexsudat von Caviae, die infolge einer Injektion einer letalen Dosis virulenter Kultur von Streptococcus equi in die Brusthöhle gestorben waren. Er fand hierbei, daß dieses Exsudat in der Regel den Tod bei Kaninchen, Caviae und auch bei Ratten verursachte in einer 10 mal geringeren Dosis als die Bouillonkultur, mit anderen Worten, daß es viel virulenter war. Er drückt seine Erfahrungen folgendermaßen aus: „Le streptocoque transporté dans des milieux artificiels même à la première génération montre une virulence notablement inférieure à celle du streptocoque pris directement de l'exsudat liquide de l'animal mort. Aussi le sang de l'animal mort, qui cependant n'est pas très riche en microbes, est bien plus virulent que la culture."

Pferd. Subkutane Impfung bringt lokal einen Abszeß und Gewebenekrose. Intravenöse Injektion einer Reinkultur verursacht eine Thrombophlebitis, doch keine allgemeine Infektion, wohl aber hinterläßt sie eine gewisse Immunität.

Sand und Jensen (5) haben auch Versuche angestellt mit Kulturen, die sie auf die Nasenschleimhaut brachten, erzielten hiermit jedoch nur ein positives Resultat nach vorheriger mechanischer Irritation der Schleimhaut, so daß oberflächliche Exkoriationen entstanden waren, oder bei Anwesenheit einer katarrhalischen Entzündung der Schleimhaut.

In diesen Fällen entwickelte sich ein purulenter Nasenkehlkatarrh und folgten die anderen Merkmale der typischen Druse. Schütz (3) scheint dies auch ohne vorherige Irritation und ohne Katarrh gelungen zu sein, und ist er der Meinung daß der Streptococcus equi zur Durchdringung der gesunden, intakten Schleimhäute imstande ist, was auch bei der natürlichen Infektion stattfinde, wofür dann die zahlreichen Windungen der Nasenmuschel eine günstige Gelegenheit bieten würden.

Natürliche Infektion.

Da wir wissen, daß die Tenazität des Streptococcus equi nicht groß ist, die Kulturen bereits in kurzer Zeit avirulent werden und es in der Regel mit ausgetrocknetem Druseeiter schon nicht mehr gelingt, die so empfindliche Maus zu infizieren, ist es offensichtlich, daß eine Uebertragung der Krankheit von Pferd auf Pferd schnell stattfinden muß und Zwischenträger hier nicht sehr in Betracht kommen werden. Die Möglichkeit einer Infektion nach langer Zeit vermittels der Schützschen Arthrosporen, die sich unter günstigen Umständen vermehren sollen, wird, da das Bestehen dieser Arthrosporen augenblicklich nicht mehr anerkannt wird, nicht mehr zugestanden.

Der durch leidende Tiere verbreitete Infektionsstoff tritt mit dem Eiter aus aufgebrochenen Drüsen oder dem mukopurulenten Nasenausfluß nach außen. Wenn sich andere Pferde in der Nähe eines solchen an Druse leidenden Tieres befinden, wird leicht eine geringe Menge des ausgeschiedenen Infektionsstoffes, mittel- oder unmittelbar, auf die Nasenschleimhaut gelangen können, und wenn man mit der Ansicht von Schütz übereinstimmt, daß die Kokken von hier aus nach innen dringen können, so gelangt man von selbst zu dem Schluß, die Nasenschleimhaut als die Eintrittspforte des Streptococcus equi zu betrachten. Jedoch müssen wir gleichzeitig bedenken, daß Sand und Jensen eine künstliche Infektion durch Einbringung von Kultur in die Nase lange nicht so leicht gelang, wie man aus den Mitteilungen von Schütz wohl schließen könnte. Wollten sie mit Erfolg arbeiten, so war es in den meisten Fällen notwendig, vorher die Nasenschleimhaut vermittels einer Bürste zu irritieren und so zu lädieren. Unterließen sie dies, so gelang die Infektion nur bei Anwesenheit eines katarrhalischen Zustandes der Schleimhaut.

Da nun spätere Versuche vollständig mit den Befunden Sands und Jensens (15) übereinstimmten, müssen wir uns vor voreiligen Schlußfolgerungen hüten und nicht unbesehen die Nasenschleimhaut als Eintrittspforte des Streptococcus equi betrachten, was übrigens in Verbindung mit dem Vorkommen eines purulenten Nasenkatarrhs als ersten klinischen Symptoms der Druse wohl zu vereinigen wäre.

Sehr deutlich haben C. Müller und R. Pfeiffer (13) dies eingesehen, die es nach verschiedenen mißlungenen Versuchen, durch Einbringung von Eiter oder Streptococcus equi in Reinkultur in die Nase gesunder Fohlen die Druse künstlich zu verursachen, für nötig hielten, genaue Untersuchungen anzustellen und zu versuchen, Pferde auf andere Weise zu infizieren. Sie haben danach getrachtet, Druse durch Einbringung des Infektionsstoffes subkutan in die Vagina und in das Blut zu verursachen, doch gelang es ihnen in keinem der genannten Fälle. Wohl entstand bei subkutaner Impfung lokale Abszedierung, bisweilen metastatische Abszesse, und bei vaginaler Impfung eine purulente Vaginitis, jedoch keine typische Druse. Es war auch mehr als unwahrscheinlich, daß eine dieser letzteren Infektionen die natürliche sein sollte.

Ganz anders verhielt es sich jedoch mit der intestinalen Infektion.

Noch leichter, als daß Infektionsstoff, ausgeschieden durch an Druse leidende Tiere, auf die Nasenschleimhaut gesunder, empfindlicher Pferde gelangen kann, ist es denkbar, daß er mit Futter in Berührung kommt, das durch letztere aufgenommen wird. In dieser Hinsicht haben R. Pfeiffer und O. Müller (13) Fohlen Reinkulturen von Streptococcus equi mit dem Futter gegeben, und es trat wirklich nach einem Inkubationsstadium von 4—5 Tagen die typische Druse mit Schwellung und Abszedierung der Lymphdrüsen und mukopurulentem Nasenausfluß auf.

Als nun bei einer ganzen Reihe von Versuchen diese intestinale Infektion regelmäßig gelang, kamen sie zu dem Schlusse, daß diese Infektion wohl die natürliche sei, berücksichtigend, daß auch unter spontanen Verhältnissen gesunde Tiere auf diese Weise leicht infiziert werden können, indem Nasenausfluß kranker Tiere, in welchem der Streptococcus equi enthalten war, in das Futter gesunder Tiere gekommen war.

Um nun festzustellen, welcher Teil des Digestionstraktus, Mund, Pharynx, Oesophagus, Magen oder Darm, die Eintrittspforte wäre, unternahmen Müller und Pfeiffer noch ausführliche Fütterungsversuche mit Fohlen, welche sie dann kurz nach der Infektion töteten.

Es ergab sich dann, daß die Streptokokken in den Pharynx (zwischen Zungengrund und Kehlkopf) und in die Tonsillen eingedrungen waren, von wo sie aus den Krypten, wo auch das Futter beim Kauen und Schlucken so leicht hängen bleibt, nach innen in das lose Gewebe gelangten.

Indem man die Fohlen etwas früher oder später nach der Infektion tötete, konnte ein hübsches Bild des Entwickelungsganges der Infektion erlangt werden, und zeigte

sich, daß die Kokken aus dem losen Gewebe längs der vielen Lymphbahnen zu den retropharyngealen Lymphdrüsen und von dort wieder zu den übrigen Lymphdrüsen und der Respirationsschleimhaut geführt wurden.

In diesem Zusammenhang betrachtet, wird der purulente Nasenkatarrh eine sekundäre Erscheinung der Druse, auch dann, wenn er das erste klinische Symptom ist, in welchem Falle dann nämlich die Erkrankung der retropharyngealen Drüsen der Beobachtung entgangen ist.

Bei den zahlreichen Drusefällen, die ich persönlich bei den mobilisierten niederländischen Armeepferden zu studieren Gelegenheit hatte, konnte ich wiederholt klinisch Schwellung der retropharyngealen Lymphdrüsen konstatieren, bevor noch von Nasenausfluß die Rede war, und will ich jedenfalls darauf hinweisen, daß, nach meiner Erfahrung, das Kehlkopfleiden, bisweilen mit deutlichen Schluckbeschwerden verbunden, auch klinisch beinahe immer das erste Symptom der Druse vergegenwärtigt.

Was den übrigen Teil des Digestionstraktus betrifft, so kommt dieser kaum noch für eine Druseinfektion in Betracht. Zwar ist wiederholt auf das Vorkommen von Abszessen in den mesenterialen Lymphdrüsen hingewiesen worden, woraus man eine Infektion vom Darmkanal aus ableiten wollte, doch kann eine derartige Infektion noch als sehr unwahrscheinlich angesehen werden, da es bei den von Bermbach und Müller vorgenommenen Fütterungsversuchen nur ausnahmsweise gelang, diese Abszesse zu verursachen.

Im allgemeinen kommen sie doch wenig vor, und in den einzelnen Fällen, in denen sie angetroffen werden, spricht alles für das Zustandekommen auf langen metastatischen Wegen, wenn der Möglichkeit einer Infektion vom Darm aus prinzipiell auch nicht widersprochen werden kann.

Wenn bei einem bestehenden Kehlleiden große Mengen Druseeeiters verschluckt werden, ist eine Infektion der mesenterialen Lymphdrüsen vom Darmkanal aus sogar sehr gut möglich, jedoch ist dann die eigentliche Druseinfektion bereits von der Kehle aus erfolgt, und eine primäre Druseinfektion vom Darmkanal aus kommt nicht in Frage. Man findet bei einer solchen Darminfektion Abszesse in der Submucosa des Darmkanals und daneben auch Veränderungen in den Peyerschen uud solitären Follikeln.

Joly und Leclainche (9) haben bewiesen, daß eine Infektion mit Streptococcus equi auch durch die Haut geschehen kann. Sie haben Kulturen in die Haut eingerieben und erhielten dann Bläschen und Knötchen, die exanthematische Form der Druse.

Die exanthematische Form läßt sich am besten durch die Annahme erklären, daß in das Blut gelangte Streptokokken sich in den Kapillaren und Lymphspalten der Haut anhäufen und dann eine lokale Wirkung entfalten. Aus den Bläschen kann man wieder eine Reinkultur des Streptococcus equi erhalten und damit bei anderen Tieren auch typische Druse verursachen.

Letard (9) beschrieb eine gourme coitale, bestehend aus einer purulenten Vaginitis, welche beim Coitus übertragen werden soll.

Schließlich kann der Streptococcus equi auch noch durch Wunden (besonders Kastrationswunden) und auch durch die Nabelvene ins Innere gelangen und dann eine allgemeine Infektion verursachen, was jedoch nur selten vorkommt.

Bermbach und Jensen (9) vermelden auch noch eine durch den Streptococcus equi verursachte Mastitis, wobei die Infektion durch das Säugen von an Druse leidenden Fohlen geschah. Sie beschrieben sogar einzelne Fälle mit tödlichem Verlauf.

Bei der angeborenen Druse kommen bereits in den Organen des Foetus Abszesse von Streptococcus equi vor, und sind dort also die Streptokokken vom Muttertier auf den Foetus übergegangen. Hier kann deshalb von einer placentären Infektion gesprochen werden.

Epizootie und Schädlichkeit der Krankheit.

Bisweilen zeigt die Druse einen wahren epizootischen Charakter. und bleiben in einem sicheren Umkreis nur wenige empfindliche Tiere verschont; bisweilen hingegen ist die Ausdehnung nicht so stark, und ist man geneigt, von einer Enzootie zu sprechen. Offenbar ist hierfür die Virulenz des Streptococcus equi von Bedeutung, und der Wechsel der Virulenz ist gleichzeitig auch die Ursache des mehr oder weniger gutartigen Verlaufs der Krankheit. Während dieser Verlauf in einigen Jahren sehr günstig ist, und sich verhältnismäßig wenig Todesfälle ereignen, fordert die Druse in anderen Jahren viele Schlachtopfer. Beim bösartigen Verlauf läßt der Zustand der Tiere schon direkt viel

zu wünschen übrig; das Fieber ist hoch und infolgedessen die Nahrungsaufnahme gering und es offenbart sich eine starke Neigung zur Bildung von Metastasen. Bleibt die Infektion sonst auf die Nasenschleimhaut mit den zugehörigen Lymphdrüsen und bisweilen noch die obersten und mittleren Halslymphdrüsen beschränkt, so kommen die Kokken entweder durch das Lymphsystem, oder auch direkt aus den ursprünglichen Herden in die Blutbahn, so daß sich infolgedessen an den verschiedensten Körperstellen metastatische Abszesse bilden können. Man kann sie in Leber, Nieren, Pankreas, Milz und den verschiedensten Muskeln, besonders in den allgemeinen Muskeln der vorderen und hinteren Gliedmaßen, jedoch auch z. B. im Herzmuskel, ferner im Gehirn und dem Rückenmark, in den verschiedenen Lymphdrüsen, z. B. mediastinalen und mesenterialen, antreffen.

Das Fieber wird in derartigen Fällen anhalten, wenn auch in etwas geringerem Maße als anfangs, und häufig abgewechselt werden durch fieberfreie Perioden; das Allgemeinbefinden bleibt schlecht und wird schließlich zum Tode durch Pyämie und Erschöpfung führen. Sollte das Tier jedoch nicht zugrunde gehen, so hat es doch häufig seinen Wert als Gebrauchs- und Luxuspferd vollständig verloren. Auch kann der Tod bereits vor eingetretener Pyämie infolge bestimmter anatomischer oder physikalischer Verhältnisse erfolgen. So wird z. B. ein Abzseß im Herzmuskel zu Herzdilatation und Herzschwäche, ein Abszeß der Brusthöhle zu Suffokation durch Druck auf einen Hauptbronchus oder konsekutiv zu Pleuritis führen können. Daß Abszesse im Zentralnervensystem, verbunden mit Meningitis, eine höchst gefährliche Komplikation repräsentieren, ist auch wohl ohne weiteres klar.

Die Schädlichkeit der Krankheit wird natürlich direkt von ihrem Verlauf abhängig sein und in den verschiedenen Jahren ziemlich, je nach dem epi- oder enzootischen, bösartigen oder gutartigen Charakter ihres Auftretens, differieren; jedoch selbst in den günstigsten Fällen darf die Schädlichkeit nicht unterschätzt werden.

Gerade infolge ihrer allgemeinen Verbreitung auf der Erde darf die Druse wohl als eine jener Pferdekrankheiten betrachtet werden, welche die meisten Opfer fordert.

In den schlechten Jahren kann der Nachteil sehr ansehnlich werden, und da hauptsächlich jüngere Tiere getroffen werden, sind häufig ganze Zuchten mit Untergang bedroht. Kein Wunder, daß man in Gestüten und Fohlendepots diese Pferdekrankheit sehr fürchtet und alles zu ihrer Verhinderung anwendet.

Besonders durch den Ankauf neuer Tiere, die entweder leidend oder kaum genesen sind, wird sie in den Stall gebracht; jedoch treten wiederholt Fälle auf, in denen man sich den Ursprung der Infektion unmöglich erklären kann, und hat man in solchen Fällen wohl an ein saprophytisches Bestehen des Streptococcus equi gedacht, was, in Anbetracht unserer Kenntnisse von anderen Streptokokken, nicht unmöglich sein könnte.

Wenn auch hauptsäehlich die jungen Pferde erkranken, darf man doch nicht annehmen, daß Pferde, die ein gewisses Alter überschritten haben, unempfindlich wären. Wenn auch die Empfindlichkeit in der Zeit von 6 Monaten bis 3 Jahren am größten ist, so wird doch die vornehmste Ursache des geringeren Auftretens der Krankheit bei älteren Pferden wohl in der Tatsache zu finden sein, daß die älteren Pferde die Krankheit bereits früher überstanden und so eine aktive Immunität erworben hatten. Ich ziehe es vor, überhaupt keine Altersgrenze zu bestimmen, und bin der Ueberzeugung, daß diese auch gar nicht besteht.

Auch bezüglich des Vorkommens der Druse bei sehr jungen Tieren, Fohlen unter 2 Monaten, stimme ich auf Grund meiner Erfahrung mit den meisten Forschern nicht überein, eine Erfahrung, die mich gerade einige Fälle von Druse bei nur einigen Wochen alten Fohlen antreffen ließ, deren Mutter gleichfalls an der Krankheit litt.

Daß eine ganze Anzahl äußerer Einflüsse für die Infektion sowohl, als auch für den Verlauf von Bedeutung ist, ist deutlich und gilt allerdings wohl für alle Krankheiten. Ich will nur anführen: ungünstige und wechselnde Witterung, schlechte Fütterung und Verpflegung, bisweilen auch Veränderung im Futter, starke Anstrengung, langandauernder Transport, schlechte Stallung und fortwährender Aufenthalt im Stall. Speziell, wenn einer oder mehrere dieser für die Infektion günstigen Umstände vorhanden sind, sehen wir die Krankheit auch noch bei älteren Pferden auftreten, die sonst, entweder infolge erworbener Immunität oder einer großen Resistenz der Schleimhäute, noch genügend Widerstand hätten bieten können.

Ich hatte bei den mobilisierten Armeepferden mehrmals Gelegenheit, den großen Einfluß schlechter Witterung und starker Anstrengung bei langen Märschen zu studieren, wo gerade nach solchen Fällen verschiedene Drusepatienten auf dem Krankenrapport erschienen.

Da junge Pferde häufig noch nicht für den Gebrauch geeignet sind, wird der im Betriebe bemerkte Nachteil sich als solcher hauptsächlich auf Pferde über 3 Jahre beschränken, die häufig verschiedene Wochen lang keine Arbeit verrichten können. Wo viele Tiere gleichzeitig leidend sind, wird der Schaden am größten, und würde, falls z. B. die Druse unter den Armeepferden herrschend auftreten sollte, die Marschfertigkeit der Truppe sehr bedroht werden.

Schließlich können allerlei Nachwehen noch zur Vergrößerung des Schadens beitragen.

Komplikationen und Nachwehen bei Druse.

Bisweilen beschränkt sich der Symptomenkomplex nicht auf geringe Schwellung der retropharyngealen Drüsen mit darauf folgendem purulenten Nasenkehlkatarrh und Entzündung der submaxillaren Drüsen.

Wenn die retropharyngealen Drüsen abszedieren, ist dies schon nicht gefahrlos; gegen die damit verbundene Dyspnoë kann nötigenfalls zeitige Tracheotomie helfen, jedoch können die gleichzeitig anwesenden Schluckbeschwerden die Ursache von Schluckpneumonie sein, und hierzu ist die Aussicht am größten, falls der M. hyoideus und M. homohyoideus in den Prozeß einbezogen werden, was glücklicherweise wenig vorkommt. Uebrigens können derartige Abszesse sowohl nach innen in den Pharynx, als auch nach außen aufbrechen; geschieht beides, so entsteht eine Kehlfistel, deren Behandlung viel Zeit und Sorgfalt erfordert.

Abszedierung der subparotidealen Lymphdrüsen, leicht an der örtlichen Schwellung erkennbar, läuft häufig günstig ab, wenn der Eiter sich nach außen entleert. Vereinzelt brechen sie nach innen in den Luftsack durch die Nase ab, doch bleiben dann häufig noch Konkremente zurück. Häufig ereignet es sich, daß der Entzündungsprozeß sich direkt auf den Luftsack ausdehnt, der sich dann mit Eiter füllt und zu Dyspnoë Anlaß gibt.

Abszesse in den verschiedenen Halslymphdrüsen richten meistens keinen Schaden an und brechen dann nach außen auf, jedoch kommt es vor, daß sie die Ursache von Trachealfisteln sind; auch kann ein der-

artiger Druck auf Oesophagus und Trachea ausgeübt werden, daß Schluck- resp. Atmungsbeschwerden einen drohenden Charakter annehmen.

Von den Abszessen in den übrigen Lymphdrüsen sind die in den mediastinalen und mesenterialen die gefährlichsten, die nicht nur zu akuten und chronischen Atmungs- und Ernährungsstörungen, sondern auch zu purulenter Pleuritis und Peritonitis Anlaß geben können.

Daß im Anschluß an die Abszedierung der submaxillaren Drüsen die Lymphbahnen des Kopfes schwellen und an verschiedenen Stellen abszedieren, kommt wiederholt vor und ist von geringer Bedeutung; jedoch kann auch ein phlegmonöser Prozeß im subkutanen Bindegewebe von Kopf und Hals entstehen, welcher wohl Ursache von Pyämie ist und auf jeden Fall eine höchst unangenehme Komplikation bildet.

Aus dem purulenten Nasenkatarrh kann noch ein purulenter Katarrh der Nebenhöhlen entstehen, welcher dann gern einen chronischen Verlauf annimmt. Im schlimmsten Fall kann hieraus noch eine Gehirnhautentzündung entstehen.

Wenn allgemein metastatische Abszesse gebildet werden, führt dies schnell zum Tode durch Pyämie; entstehen nur einige, so ist noch eine Einkapselung möglich, und kann so z. B. ein eingekapselter Abszeß im Beckenbindegewebe zurückbleiben, der einen schlechten Allgemeinzustand des Tieres infolge Resorption toxischer Stoffe verursacht. Eigenartig ist es, daß eingekapselte Abszesse wiederholt im Gehirn angetroffen worden sind, wo sie stillen Koller erzeugen. Kofler teilt mit, daß er bei 40 wegen stillen Kollers geschlachteten Pferden 12mal in Erweichungsherden und Abszessen im Gehirn den Streptococcus equi antraf.

Cornage scheint vielfach als Nachkrankheit der Druse aufzutreten, und Nocard hat darauf hingewiesen, daß in Argentinien, wo die Druse unbekannt war, auch Cornage nicht vorkam. Inzwischen habe ich persönlich Cornage niemals als Nachkrankheit von Druse gesehen, um so mehr jedoch eine Krankheit, auf die ich jetzt die Aufmerksamkeit lenken möchte, nämlich den Petechialtyphus oder Morbus maculosus.

Der Morbus maculosus ist eine ernstliche, durch ausgedehnte Oedeme und Blutungen in den Schleimhäuten und inneren Organen gekennzeichnete Pferdekrankheit. Obwohl die Krankheit als solche nicht infektiös ist, und es sogar nicht gelingt, sie durch Ueberimpfung von Sekretionsprodukten oder durch direkte Bluttransfusion auf andere Tiere zu übertragen, spricht doch der Umstand, daß sie stets als sekundäres Leiden auftritt nach Druse, Influenza, Angina, Lungenentzündung, kurz nach jedem Leiden, bei welchem an irgendeiner Stelle des Körpers Eiterung oder Gewebenekrose bestanden hat, dafür, daß hier Mikroorganismen eine, wenn auch indirekte, Rolle spielen.

Besonders, wenn Druse in einem Stalle geherrscht hat, pflegt der Petechialtyphus aufzutreten, und da die Anzahl der Todesfälle verhältnismäßig groß ist und die Druse so häufig vorkommt, hat auch diese Krankheit große Bedeutung. Da der Erfolg der Bekämpfung einer Krankheit hauptsächlich von der Kenntnis ihrer Aetiologie abhängt, ist es erklärlich, daß man sich in den letzten Jahren bemüht hat, bezüglich dieser Aetiologie Klarheit zu erhalten.

Nun weist die Symptomatologie auf eine Krankheit des Blutes oder tatsächlich auf eine solche der Gefäßwände, die augenscheinlich ihre normale Elastizität und Undurchlässigkeit plötzlich eingebüßt haben.

Gerade der Umstand, daß die Krankheit so plötzlich auftritt und uns unerwartet vor ausgebreitete Transsudate und Blutungen stellt,

bringt uns auf den Gedanken an ein im Blut zirkulierendes Gift als Ursache der Lädierung der Gefäßwände, und im Hinblick auf das Entstehen der Krankheit nach Druse, Brustseuche oder anderen bakteriellen Krankheiten liegt die Vermutung nahe, daß das fragliche Gift auch wohl bakteriellen Ursprungs sein wird.

Dieckerhoff glaubte denn auch bereits, daß das Gift schon während der primären Krankheit gebildet würde, und wies darauf hin, daß bei der primären Krankheit fast konstant Abszesse oder nekrotische Herde vorkamen, die nach kürzerer oder längerer Zeit mit der Außenwelt in Kontakt gewesen waren, und wohin von dort aus leicht Mikroorganismen gelangt sein konnten, deren Toxine dann absorbiert würden. Er dachte dabei besonders an den ubiquitären Streptococcus pyogenes, der durch seine spezifischen Toxine den Morbus maculosus verursacht.

Tatsächlich fand Lignières (1) bei seinen bakteriologischen Untersuchungen den Streptococcus pyogenes häufig im Blut und den inneren Organen an Petechialtyphus gestorbener Pferde; daneben auch wohl den Streptococcus equi und auch ziemlich häufig den Bacillus equisepticus. Spätere Forschungen haben ergeben, daß Streptokokken fast regelmäßig anwesend waren, und das Auftreten des Petechialtyphus nach Druse und Brustseuche macht es überdies sehr wahrscheinlich, daß die Streptokokken in der Aetiologie der Krankheit die vornehmste Rolle spielen. Auch eine Beobachtung von Frasey (1), der durch intravenöse Injektion virulenter Streptokokkenkultur bei 2 Pferden Petechialtyphus verursacht hat, weist in diese Richtung.

Holth (1) hat nach vielen Versuchen deutlich nachgewiesen, daß nicht immer dieselben Streptokokken angetroffen werden; bisweilen waren es der Streptococcus pyogenes, dann Streptococcus equi, oft der Schützsche Streptococcus der Brustseuche und auch wohl noch andere Streptokokken oder mehrere Arten derselben zugleich.

In der Aetiologie des Petechialtyphus spielen also verschiedene Mikroorganismen eine Rolle; meistens sind es jedoch wohl Streptokokken.

Die von mir persönlich beobachteten Fälle von Petechialtyphus waren beinahe alle die Folge einer Druseenzootie, und ich habe guten Grund zu der Annahme, daß hier der Streptococcus equi auch die Ursache der sekundären Blutgefäßkrankheit war. Verschiedentlich hatte ich nämlich Gelegenheit, die günstige Wirkung des Druseserums des Reichsseruminstituts zu Rotterdam bei diesen Tieren zu demonstrieren, deren Resultate des öfteren frappant waren. Leider war es mir noch nicht vergönnt, einem Falle von Petechialtyphus nach Brustseuche beizuwohnen; sollte sich jedoch ein derartiger Fall ereignen, so würde ich das betreffende Serum anwenden, und mir scheint es im allgemeinen passend, bei Morbus maculosus eine Serumtherapie anzuwenden und die Wahl des Serums von der primären Krankheit abhängig zu machen. Ich spritzte das Serum stets subkutan ein. Zwar wird von verschiedenen Seiten die intravenöse Anwendung empfohlen, jedoch scheint mir dies gerade bei dieser Krankheit mit solch ausgesprochenen Oedemen häufig schwer ausführbar zu sein. Eine tüchtige Dosis, nämlich jedesmal 100 ccm Serum, ist notwendig. Meistens war eine zweimalige Einspritzung genügend, und verschwanden dann die Oedeme und Petechien ebenso schnell, wie sie entstanden waren. Der Allgemeinzustand besserte sich denn auch beinahe unmittelbar.

Nur 1 mal unter 11 Fällen hat mich die Serumtherapie im Stich gelassen, und betraf dies einen außerordentlich heftigen Fall; sonst war der Erfolg jedesmal deutlich.

Daß der Morbus maculosus eine Piroplasmose sein sollte, entsprechend den Ansichten von Baruchello und Nori und später noch von Perrucci, welche Piroplasmen in den Blutkörperchen kranker Pferde nachwiesen, ist nach dem Vorhergehenden wohl ganz unwahrscheinlich, und ist daher wohl die Annahme berechtigt, daß es sich hier um eine Verwechslung mit einer anderen Krankheit handelt.

Bekämpfung der Druse durch passive und aktive Immunisation.

Seit den lehrreichen Veröffentlichungen von v. Behring, Pasteur, Ehrlichr Buchner, Bordet und Anderen wissen wir, daß der Tierkörper im Verlaufe eine, Infektionskrankheit eine Anzahl von Antistoffen bildet, die auf die Unschädlichmachung der Mikroorganismen, ihrer Toxine oder beider berechnet sind. Wenn der Körper in dem Streit mit den Mikroorganismen Sieger bleibt, hat also offenbar die Bildung dieser Antistoffe in genügendem Maße stattgefunden, und in der Regel sind sie sogar noch kürzere oder längere Zeit nach der Genesung im Blute anwesend und ist das Tier während dieser Zeit immun oder wenigstens nicht so empfindlich.

Die Bildung der Antistoffe endigt mit dem Aufhören des Reizes; werden jedoch die das Zellplasma reizenden Infektionsstoffe oder Gifte aufs neue in den Körper gebracht, so wiederholt sich auch die Bildung der Gegenkörper und kann dadurch die Immunität erhöht werden.

Bekanntlich nennt man eine Immunität, bei welcher die Antistoffe durch den Körper selbst produziert werden, eine aktive Immunität, im Gegensatz zur passiven, bei welcher man Antistoffe eines anderen, durch wiederholte Impfungen stark aktiv immunisierten Tieres vermittels dessen Blutserums in den Körper eines zweiten Tieres bringt und wobei also die Körperzellen des zweiten, passiv immunisierten Tieres nicht aktiv an dem Prozeß beteiligt sind.

A. Passive Immunisierung.

Nach den v. Behring mit der Bekämpfung der Diphtheritis des Menschen mittels Serums erzielten Resultaten hat man für die verschiedensten bakteriellen Krankheiten Sera für therapeutische und auch prophylaktische Zwecke bereitet. Sind wir auch im Augenblicke noch weit davon entfernt, gegen alle Infektionskrankheiten ein gleich ausgezeichnetes Mittel zu besitzen, wie es das Diphtherieserum gegen die Diphtheritis des Menschen ist, so kann doch ruhig erklärt werden, daß die Serumtherapie in den letzten Jahrzehnten für zahlreiche Infektionskrankheiten die gewünschte Therapie geworden ist, daß viele sich darbietende Schwierigkeiten überwunden sind, und daß man in vielen Sera mächtige Bekämpfungsmittel gegen die übereinstimmenden Krankheiten besitzt.

Für die Bereitung eines Serums für eine bestimmte Krankheit ist die Frage von fundamentaler Bedeutung, ob die Krankheit Immunität hinterläßt. Stellen wir die Frage bei Druse, dann wissen wir, daß, obwohl es vereinzelt vorkommt, daß dasselbe Tier mehr als einmal von der Krankkeit befallen wird, in der Regel ein Tier, das die Krankheit überstanden hat, während seines ferneren Lebens frei davon bleibt.

Die alte Erfahrung, daß die Druse für längere oder kürzere Zeit Immunität hinterläßt, ist von Sand und Jensen durch Versuche mit Reinkultur bekräftigt worden, und tatsächlich ist man sich nur noch nicht vollständig über Grad und Dauer dieser Immunität einig.

Auf Grund der Tatsache also, daß die Druse eine gewisse Immunität hinterläßt, kann man a priori annehmen, daß man durch systematische Impfungen, durch methodisches intravenöses oder subkutanes Einbringen stets größerer Dosen von Infektionsstoff den Immunitätsgrad derart erhöhen und damit die Menge der Antistoffe derart vergrößern kann, daß das Serum befähigt wird, bei anderen Tieren passive Immunität zu verursachen, und auf diese Weise für prophylaktische und therapeutische Zwecke benutzt werden kann.

Allgemein hat man sich denn auch in den letzten Jahren bemüht, ein brauchbares Serum gegen die Druse zu bereiten, und verschiedene dieser Sera sind in der Praxis in ausgedehntem Maße angewandt und auf ihre Wirkung untersucht worden.

Delvos (14) behandelte an Druse leidende Pferde und auch solche, welche der Infektion ausgesetzt waren, mit Serum anderer Pferde, die genesen waren, und zwar am liebsten von einem heftigen Grad der Krankheit. Kranke Tiere erhielten dann 20 bis 40 ccm solchen Serums, während die Schutzdosis etwas kleiner sein durfte. Als Resultat wird angegeben, daß ein großer Prozentsatz der angegriffenen Tiere genas und die verdächtigen Tiere gesund blieben.

Inzwischen ist später durch Bongert darauf hingewiesen worden, daß die günstigen Resultate anderen Umständen zugeschrieben werden müßten, da bei der Bearbeitung, welche Delvos seinem Serum angedeihen ließ, nämlich Erhitzung bis 70° C und danach Konservierung mit $^{1}/_{2}$-proz. Karbol, eine Inaktivierung die Folge sein müßte.

Auch von Schnürer (14) sind Versuche mit Serum von Tieren, die von Druse

genesen waren, angestellt worden, und konnte er bei der weißen Maus keine schützende Wirkung solchen Serums nachweisen. Auch hat er Kaninchen und einen Esel aktiv immunisiert; jedoch auch mit Hilfe des Serums dieser Tiere konnte er bei der weißen Maus keinen Schutz erzielen, selbst nicht gegen die gewöhnliche Dosis letalis. Hierbei hatte Schnürer bestimmt virulente Stämme benutzt. Er zog den kühnen Schluß, daß weder im Serum genesener Pferde, noch in jenem aktiv immunisierter Tiere für Mäuse schützende Stoffe gegen den Streptococcus equi nachweisbar seien.

Nehmen wir nun schon mit Delvos an, daß das Serum von Pferden, die einen mehr oder weniger heftigen Drusegrad mit gutem Erfolg überstanden haben, tatsächlich den Krankheitsprozeß bei einem anderen, an derselben Krankheit leidenden Tiere günstig beeinflussen kann, so bleibt es nichtsdestoweniger eine große Frage, ob im Serum genesener Tiere eine genügende Menge von Antistoffen anwesend ist, um eine nützliche Anwendung in der Praxis zu gewährleisten.

Für die passive Immunisierung bediente man sich nicht nur der Sera, stammend von mit dem spezifischen Streptococcus equi behandelten Tieren, sondern hat, besonders früher, auch Sera benutzt, die durch Behandlung mit für den Menschen pathogenen Streptokokken erlangt waren.

Von diesen letzteren Seris hat hauptsächlich jenes von Marmorek (14) eine Rolle gespielt. Marmorek wählte Pferde, Esel und Schafe als Lieferanten des Serums und spritzte sie subkutan mit einer stets steigenden Menge einer virulenten Streptokokkenkultur ein. Die Dosen waren anfänglich sehr gering, wurden jedoch allmählich größer, so daß jede neue Injektion doch eine kräftige Reaktion verursachte.

Es verging auf diese Weise geraume Zeit, bevor ein Tier für die Serumlieferung geeignet war, nämlich ungefähr bis zu $^1/_2$ Jahr.

Marmorek gab verschiedene Nährböden für die Streptokokken an, auf denen ihre Virulenz erhalten blieb, im Gegensatz zu vielen anderen, auf denen sie schnell zurückging, und er empfahl die Mischung: 2 Teile Pferdeserum auf 1 Teil Bouillon.

Der mit diesem Marmorekschen Serum bei Druse erzielte Erfolg war sehr gering. Bessere Resultate, wenn auch noch lange keine glänzenden, wurden erreicht, wenn man für die Serumbereitung nicht von einem Stamm, sondern von verschiedenen, für den Menschen pathogenen Stämmen ausging. (Marmoreksches polyvalentes Streptokokkenserum.)

Ein anderes polyvalentes Serum ist im Laboratorium Pasteur in Stuttgart bereitet, dessen Beurteilung verschieden ausfiel; auf jeden Fall hatte es den Fehler, daß es sehr teuer war und große Mengen nötig waren, was seine Anwendung in der Praxis schon fast unmöglich machte.

Viel häufiger sind Sera benutzt worden, für deren Produktion vom Streptococcus equi selbst ausgegangen war.

Als Serumtiter dienen dabei meistens Pferde, und die Impfung geschieht meistens intravenös.

Als Impfmaterial benutzt man häufig eine Mischung verschiedener Stämme des Streptococcus equi.

P. Jess (16) wies darauf hin, daß ein polyvalentes Serum bei Druse erwünscht wäre, und verglich diese Krankheit mit der Schweineseuche.

Durch Behandlung mit Stamm A gewonnenes Schweineseuchenserum weist keine Wirkung gegen Stamm B auf, und ist daher zur Erlangung eines Serums mit guter Wirkung gegen Schweineseuche ein polyvalentes Serum nötig.

Dasselbe gilt für Druse; auch hier haben wir es mit verschiedenen Stämmen zu tun, und ist die Behauptung auch einigermaßen übertrieben, daß infolge Behandlung von Pferden mit Stamm A erhaltenes Serum absolut unwirksam ist bei Pferden, die durch Stamm B angegriffen sind, ist die Wirkung doch ungenügend und ist daher auch bei Druse ein polyvalentes Serum angezeigt.

Von dieser Annahme sind denn auch P. Jess und Piorkowski (16) bei der Bereitung ihres Serums in der Deutschen Schutz- und Heilserumgesellschaft zu Berlin ausgegangen.

Zwecks Feststellung der Wirksamkeit eines bestimmten Serums gegen Druse galt bei ihnen als Kriterium der Umstand, ob das Serum 24 Stunden in Bouillonkultur gewachsene Drusestreptokokken bereits in sehr starker Verdünnung zu koagulieren und ferner, ob es, in einer Menge von 0,05 ccm einer Maus von 20 g Gewicht eingespritzt, diese gegen die doppelte letale Dosis des Streptococcus equi zu schützen imstande war.

Jess erwähnt, daß, je größer die Anzahl der Stämme ist, von denen man zur Bereitung des Serums ausgeht, um so mehr Erfolg man im allgemeinen haben wird, und daß ein omnivalentes Serum das Ziel ist. Gleichzeitig hat er die Ueberzeugung, daß das Serum niemals ganz unwirksam ist.

Die mit Druseserum verliehene passive Immunität infektionsverdächtiger Tiere ist nur von kurzer Dauer und die Schutzstoffe werden schnell wieder ausgeschieden. Wohl

aber kann die passive Immunität zu einer aktiven werden, wenn kurz nach der Impfung Infektion stattfindet.

In Gegenden, in denen eine perniziöse Form der Druse herrscht, muß man mit der Erzielung eines gutartigen Verlaufs vermittels des Serums zufrieden sein.

Jess empfiehlt, bei bedeutenden Epizootien Druseeiter einzuschicken. In Fällen, in denen das Druseserum die aus dem eingeschickten Eiter gezüchteten Streptokokken agglutiniert und die mit diesen geimpften Mäuse schützt, ist die Serumtherapie zweifellos die beste Behandlungsmethode, und im entgegengesetzten Falle können die Streptokokken zur Vervollkommnung des polyvalenten Serums dienen, wozu es der Mitwirkung der praktischen Tierärzte bedarf.

Bezüglich der mit dem Serum von Jess-Piorkowski (16) erzielten Resultate sind die Meinungen wiederum geteilt:

So hat Pflanz sehr ermutigende Erfolge gehabt und empfiehlt das Serum für die Praxis sehr; Reimers (17) hingegen läßt sich folgendermaßen vernehmen: „Aus diesen Versuchen geht hervor, daß im ganzen 112 Pferde einer Behandlung mit Drusestreptokökkenserum unterworfen wurden, davon 9 der Heil- und 103 der Schutzimpfung. Von der Heilimpfung war kein Erfolg zu ersehen; von den schutzgeimpften Tieren sind innerhalb einer Zeit von 10 Tagen bis 6 Wochen nach der Impfung 63 erkrankt, also ein enorm hoher Prozentsatz, zumal die Annahme berechtigt ist, daß unter den gesund gebliebenen Tieren einige eine natürlich erworbene Immunität besessen haben, andere zur Aufnahme des Ansteckungsstoffes keine Gelegenheit hatten. Wenn auch in einzelnen Fällen eine Wirkung des Impfmittels stattgefunden zu haben scheint, so sind andererseits die Mißerfolge doch so bedeutend, daß in den vorgenannten Versuchen das Druseserum nicht die Wirkung gehabt hat, welche man von einem Impfmittel verlangen darf, das sich in der Praxis einbürgern soll.“

Die Beurteilung des Serums Jess-Piorkowski fiel also nicht einstimmig günstig aus. Trotzdem ist das Serum eine Zeitlang in ausgedehntem Maße in der Praxis angewandt worden, und daraus allein ist bereits mit Sicherheit zu folgern, daß verschiedene Tierärzte es höher als Reimers geschätzt haben.

Ich halte es für richtig, daß Jess bereits von dem engen Zusammenhang des Serumwertes mit der Anzahl der Stämme des Streptococcus equi, von denen für die Bereitung des Serums ausgegangen war, überzeugt war. Die Bedeutung der Polyvalenz wurde von ihm sehr deutlich hervorgehoben.

Verschiedene Versuche zur Wertbestimmung des Serums Jess-Piorkowski sind durch Rahtjen angestellt worden, der es sowohl auf seine Agglutinationsfähigkeit hin, als auch auf seine Schutzkraft virulenten Drusenkulturen gegenüber untersuchte und auf eine deutliche Agglutination von 0,04 ccm Serum auf 1 ccm Kultur festsetzte, während 0,04 ccm Serum zum Schutze einer Maus gegen 1 ccm Kultur genügte (letale Dosen 0,3 Kultur).

Ein anderes polyvalentes Streptokokkenserum wurde unter dem Namen „Gurmin“ von den Höchster Farbwerken in den Handel gebracht. Für seine Produktion wurden, gleichwie beim Serum von Jess-Piorkowski, verschiedene Stämme des Streptococcus equi, alle von verschiedener Herkunft, benutzt. Die kurative Dosis betrug 50, die präventive 25 ccm. Auch dieses Serum erfreute sich eines ziemlich ausgedehnten Gebrauchs und wurde von mehreren Seiten günstig beurteilt, so von Jelkmann, der ihm eine spezifische bakterizide Wirkung zuschrieb.

Demgegenüber stehen jedoch auch ungünstige Beurteilungen, und so hatte beispielsweise Stamnitzer zwar präventive, jedoch viel weniger kurative Erfolge, und war man auch im Remontedepot Neuhof-Ragnit viel weniger zufrieden.

Ebenso verschieden wurde das Sérum antigourmeux von Dassonville und Vissocq (14), Boulogne, und jenes der Königl. tierärztlichen und landwirtschaftlichen Hochschule in Kopenhagen beurteilt, die beide gleichfalls polyvalent sind.

Im Institut Pasteur zu Paris hat man noch ein Streptokokkenserum bereitet, wofür außer dem Streptococcus equi noch andere, für den Menschen pathogene Streptokokken benutzt waren; jedoch auch dieses entsprach nicht den gehegten Erwartungen.

Aus Vorstehendem erhellt deutlich, daß man allerseits zur Produktion eines gegen Druse wirksamen Serums sein Bestes getan hat, jedoch in keinem der beschriebenen Versuche das zu erreichende Ziel erreicht wurde. Man kann hier nur von verschiedenen, nicht völlig mißlungenen Versuchen zur Erreichung des gesteckten Zieles sprechen. Daß trotz

des zweifelhaften Erfolges doch noch eine ziemlich umfangreiche Anwendung der Sera stattfand, darf wohl als Beweis gelten für das große Bedürfnis, das der praktische Tierarzt an anderen, namentlich auch an prophylaktischen Bekämpfungsmitteln gegen Druse hatte, als an den bis jetzt gebräuchlichen.

Als Prophylaktikum wurde Druseserum hauptsächlich in großen Pferdezuchten gebraucht, falls sich dort oder in nächster Umgebung Krankheitsfälle ereigneten.

Gelang es dann, die passiv immunisierten Tiere gesund zu erhalten, so galt dies als ein hübscher Erfolg für das betreffende Serum, dem dann, falls nicht schnell Desillusion folgte, eine Reputation von Bedeutung zuteil wurde, und das sich dann schnell in der Gegend einbürgerte.

Jedoch auch, wenn sich neue Krankheitsfälle erst 3—5 Wochen nach der Impfung ereigneten, also zu einer Zeit, wo angenommen werden konnte, daß die Schutzkraft infolge der Ausscheidung der Antistoffc vorbei war, durfte dies nicht dem Serum zugeschrieben werden. Leider geschah es aber doch allzu häufig, daß auch bereits früher neue Drusefälle auftraten, und daß man überhaupt von keinem günstigen Einfluß der Einspritznng reden konnte, auch nicht bezüglich des Verlaufs. Zusammenfassend, sagte Jensen sehr richtig: „Das Druseserum vermag eine gesteigerte Widerstandsfähigkeit hervorzurufen, die jedoch bei fortgesetzter starker Ansteckungseinwirkung nicht genügt, um die Infektion zu verhindern.“

Da die Beurteilung des therapeutischen Wertes der verschiedenen Drusesera für jedes Serum so verschieden ist, ist eine allgemeine Schlußfolgerung sehr schwierig. Zwar kann man ruhig behaupten, daß die polyvalenten Sera, bei denen von verschiedenen Stämmen des Streptococcus equi ausgegangen war, je nach der Höhe der Anzahl der Stämme, bessere Resultate lieferten, und zwar auf jeden Fall bessere als jene, bei denen für den Menschen pathogene Eigenschaften besitzende Streptokokken benutzt waren. Die Berichte von frappanten Erfolgen mit solchen polyvalenten Sera sind zahlreich genug, um der therapeutischen Wirkung Wert beizumessen, jedoch muß andererseits wohl im Auge behalten werden, daß die Anzahl der Enttäuschungen zum Beweise einer ungenügend sicheren Serumwirkung groß genug ist.

Jensen (14) kommt zu folgendem Schluß:

„Das Druseserum entfaltet eine unzweifelhaft heilende Wirkung, die doch in den einzelnen Fällen sehr verschieden ist; bei anfangender Druse, wo sich nur noch katarrhalische Schleimhautleiden finden, wird die Krankheit oft kupiert, und dasselbe ist der Fall, auch wenn Drüsenleiden vorhanden ist; doch nur insofern diese letztere Lokalisation noch ganz frisch ist; stärkeren Lymphdrüsenentzündungen gegenüber, besonders wenn Suppuration angefangen hat, offenbart das Serum keine unzweifelhafte Wirkung, und in solchen Fällen werden die katarrhalischen Leiden auch nicht beeinflußt; pyämischen und komplizierten Fällen gegenüber ist die Serumbehandlung wertlos.“

Die verschiedenen Resultate des Druseserums werden durch Jensen hauptsächlich den Eigenschaften der Antistoffe zugeschrieben.

Er betrachtet die Phagozytose als das wichtigste Abwehrmittel des Körpers gegen den Streptococcus equi, und nach ihm ist die Phagozytose vom Opsoningehalt des Blutes und der Lymphe abhängig. Er hat nun beobachtet, daß in einigen Fällen der Opsoningehalt des Blutes im Anfangsstadium der Krankheit kleiner, ja sogar sehr bedeutend kleiner wird und hiermit also auch die Phagozytose.

Hier müßte dann an eine Aggressinwirkung gedacht werden, dadurch, daß die Stoffwechselprodukte der Streptokokken zur Aufhebung oder

Verminderung der günstigen Wirkung der Opsonine imstande wären. Uebrigens haben gerade Opsonine und Bakteriotropine die Aufgabe, durch direkten Einfluß auf die Bakterien diese für die Phagozytose vorzubereiten, jedoch sind sie bei Druse in dieser Hinsicht in einer ungünstigen Lagerung, weil die Streptokokken, infolge ihrer Lage an der Oberfläche der Schleimhäute, zum größten Teil außerhalb ihres Bereichs fallen, während die Kokken gerade dadurch leicht in den Stand gesetzt werden, ihre Aggressinwirkung zu entfalten.

Da Dumont deutlich die Förderung der Phagozytose durch Druseserum nachgewiesen hat, muß man annehmen, daß es reich an Bakteriotropinen ist.

Ist nun die tatsächliche Wirkung des Serums ausschließlich oder hauptsächlich auf eine Tropinwirkung zurückzuführen, dann erhellt daraus gleichzeitig die Bedeutung des Umfangs der Verminderung des natürlichen Opsoningehaltes des Blutes während der Seruminfektion.

Ist die phagozytäre Kraft des Organismus ganz oder größtenteils aufgehoben, dann werden die zugeführten Tropine in der Regel unzureichend sein, die Phagozytose derart umfangreich zustande zu bringen, daß damit ein abortiver Verlauf der Krankheit erzielt wird.

Außer einer kräftigen Wirkung durch Bakteriotropine mit wechselndem Resultat, das abhängig ist vom Opsoningehalt des Blutes während der Injektion, übt das Druseserumnoch eine günstige Wirkung durch Antitoxin aus.

Bereits Jensen (14) nahm das Bestehen von Antitoxinen als sehr wahrscheinlich an, obwohl er sie nicht direkt nachweisen konnte; er schloß aber auf ihre Anwesenheit im Druseserum auf Grund des häufig typischen Sinkens der Temperatur nach der Einspritzung des Serums bei Druse. Auch der günstige Einfluß einer Injektion von Druseserum bei Petechialtyphus weist auf den Verlauf dieser Krankheit hin.

Das Vorkommen von Bakteriolysinen in Druseserum konnte Jensen nicht verneinen, um so weniger, als mehrmals komplementbindende Ambozeptoren nachgewiesen werden konnten; doch fand er die bakteriolytische Wirkung des Serums undeutlich.

Die verschiedene Beurteilung, welche den Drusesera in der Literatur zuteil wurde, macht eine richtige Schlußfolgerung über den Wert eines jeden Serums als solches schwierig. Doch sind wir bis heute auf die klinischen Erfahrungen zur Bildung eines Urteils bezüglich der Wirkung eines Serums angewiesen, da die Mittel zur Kontrolle der Wirksamkeit im Laboratorium fehlen.

Jess (16) glaubt zwar, ein bestimmtes Urteil über den Wert eines Druseserums fällen zu können durch Feststellung, inwieweit das Serum imstande wäre, Mäuse gegen Infektion mit bestimmten Mengen der Kultur zu schützen, und ferner, in welcher Verdünnung es noch Drusestreptokokken, die 24 Stunden in Bouillon gewachsen waren, koagulieren konnte. Jedoch stehen spätere Forschungen mit den Befunden von Jess in Widerspruch; so scheint die Schutzkraft des Druseserums bei Mäusen unabhängig von seiner größeren oder geringeren Wirksamkeit bei Pferden zu sein. Verschiedene Sera, die bei Pferden mehrmals mit bestimmtem Erfolg angewandt waren, erwiesen sich für Mäuse als nicht schützend gegen die gewöhnliche Dosis letalis, und einige Versuche haben sogar die Wahrscheinlichkeit ergeben, daß Serumbehandlung bei Mäusen die Streptokokkeninfektion noch fördern kann. Auf jeden Fall darf man aus der Schutzkraft des Druseserums gegenüber Mäusen nicht auf seine therapeutische oder prophylaktische Wirksamkeit am Pferde schließen.

Vielleicht ist dies bei Kaninchen, wie Wiedemann und andere wollen, anders; bis jetzt hat man hierüber jedoch noch keine Sicherheit erlangt.

Auch das durch Jess und Piorkowski angegebene Mittel, vermittels der Agglutinationsfähigkeit zu einem Vergleich des Immunitätswertes der verschiedenen Drusesera zu gelangen, hat versagt, da es zweifelhaft ist, ob der Gehalt des Serums an Agglutininen proportional zu jenem der immunisierenden Antistoffe ist.

B. Aktive Immunität.

Die Bekämpfung der Druse beschränkte sich bezüglich der Prophylaxis nicht ausschließlich auf das Verleihen einer passiven Immunität mit Serum.

Abgesehen von den unsicheren Resultaten, war ein großer Uebelstand ihre kurze Dauer, nämlich nur 2—3 Wochen, wenn auch häufig ein längerer Termin angegeben wurde.

Bongert (6) sagt denn auch: „Der passive Impfschutz, der durch ein hochwertiges Druseimmunserum erreicht werden kann, ist für die praktischen Verhältnisse nicht ausreichend und dauert nicht über 4 Wochen. Mehr Erfolg in der Bekämpfung der Druse ist von der aktiven Immunisierung zu erwarten.“

Eine aktive Immunisierung wurde bereits durch Sand und Jensen durch intravenöse Einspritzung von Pferden mit Kultur erzielt. Derartige Pferde zeigten zeitlich eine Phlebitis, waren jedoch auch ferner gegen spätere natürliche Infektion gefeit.

Obwohl hierin ein Mittel liegt, Pferden fürs Leben eine genügende aktive Immunität zu verleihen, ist diese Impfmethode für die Praxis doch wenig geeignet, und hat sie deshalb auch keine ausgebreitete Anwendung gefunden.

Eine aktive Immuniserungsmethode, auf der Kenntnis fußend, daß Pharynx und Tonsillen die Eingangspforte für Infektion mit dem Streptococcus equi bilden, der von dort zu den retropharyngealen Drüsen geht, ist durch Pfeiffer und Müller ausgeführt worden zu dem Zwecke, „die Eintrittspforte direkt zu schützen“.

Ihr Vakzin bereiteten sie auf eine bestimmte Art und Weise aus dem Erreger der Druse. Zuerst gaben sie das Vakzin mit dem Futter ein, danach brachten sie es unter die Haut der Oberlippe und des Kehlgangs, jedoch in allen Fällen ohne Erfolg.

Als sie jedoch den Impfstoff zu beiden Seiten an der Basis der Ohren einspritzten, erhielten sie regelmäßig zuerst Schwellung der retropharyngealen Lymphdrüsen (der Impfstoff war längs der Lymphbahnen der Basis der Ohren zu den retropharyngealen Drüsen geführt), danach der Lg. submaxillaris, welche Symptome jedoch nach einigen Tagen wieder zurückgingen.

Wurden gesunde Fohlen 8 Tage nach der beschriebenen Impfung in infizierte Ställe gebracht, so blieben sie gesund. Fütterte man derartig geimpfte Fohlen mit sehr großen Mengen Streptokokken, dann wurden sie, im Vergleich zu anderen nicht geimpften Tieren, gutartig krank und zeigten dann häufig höchstens einige Tage erhöhte Temperatur, während nur die retropharyngealen Drüsen wenig schwollen.

Die Resultate der aktiven Immunisierung waren im allgemeinen befriedigend, und erwiesen sich die geimpften Tiere nur gegen schwere Streptokokkeninfektion nicht gefeit, zeigten jedoch in der Regel deutlich einen milden Verlauf der Krankheit.

Vorsicht war bei Fohlen aus infizierten Ställen geboten, da diese Krankheitskeimträger sein konnten und hier die Möglichkeit für die Entwickelung der Druse während der negativen Phase des Immunisierungsprozesses bestand. In solchen Fällen mußte man gleichzeitig eine Seruminjektion geben.

Zur Erhöhung der aktiven Immunität wurde auch wohl 2mal geimpft.

Zur Erlangung guter Resultate war eine früh stattfindende Impfung von großer Bedeutung in einer für Infektionsgefahr noch freien Periode, also in der Saugperiode des Fohlens. Auf diese Weise ließ sich das allgemeine Ausbrechen der Krankheit verhindern, und blieb die Druse auf die nicht immunisierten Tiere beschränkt.

Zu therapeutischen Zwecken konnte diese aktive Immunisierung natürlich nicht dienen, da bei den bereits kranken Tieren nur Serum verabreicht werden mußte.

Wohl hat man das Vaccin von Pfeiffer und Müller noch bei ansteckungsverdächtigen Tieren gebraucht, nämlich kombiniert mit Serum. Das Serum verlieh dann für einige Zeit Schutz, während welcher der Impfstoff für die Produktion einer genügenden Anzahl Gegenstoffe Anlaß geben mußte.

Noch von sehr vielen anderen Seiten wurde versucht, Präparatezur Erweckung einer aktiven Immunität gegen Druse in den Handel zu bringen; einige sollten auch kurative Eigenschaften besitzen. Meistens sind es abgetötete oder abgeschwächte Kulturen oder auch Streptokokkenextrakte. Sowohl Austrocknung, Hitze, Sonnenlicht, als auch chemische Agentien wurden zur Abtötung oder Verminderung der Virulenz der Kulturen angewendet.

Man hat nachgewiesen, daß die Injektion getöteter Streptokokken in ausgedehntem Maße mit Opsoninbildung verbunden ist und daß sie die Phagozytose und infolgedessen die Resistenzfähigkeit des Tieres sehr erhöht. Auch wird durch getötete Kulturen und Streptokokkenextrakte die Bildung von Antistoffen, gleichwie das bei verschiedenen Bakterienextrakten geschieht, gefördert, und findet also aus diesem Grunde ein Immunisierungsprozeß statt.

Kitt (14) hat Drusestreptokokken durch Erhitzung abgetötet. Mit den abgetöteten Serumbouillonkulturen hat er 2 Fohlen geimpft; sie empfingen nacheinander 7 intravenöse Injektionen in steigenden Dosen. Auf die Impfung folgte keine Reaktion, und die Fohlen blieben gesund, als sie wiederholt der Infektion unterworfen wurden. Ein anderes, weniger lange aktiv immunisiertes Fohlen, das 3 Injektionen empfangen hatte, wurde wohl krank, als es der Kontrolle unterworfen wurde. Hier war die Immunität also noch ungenügend, zumal die Infektion beinahe direkt nach der 3. Injektion stattfand, so daß sich erst wenig Antistoffe hatten bilden können.

Kitt (14) hat eine gemischte Impfung vorgeschlagen, und zwar eine Serumbehandlung mit gleichzeitigem Gebrauch abgetöteter Kulturen.

Baldrey (14) verfertigte ein Drusevaccin nach der Methode Wright. Er ging von einer Agarkultur mit 2 Proz. Pepton und 1 Proz. Na Cl aus, oder auch wohl von einer Bouillonkultur, welche er dann sterilisierte. Die Resultate dieser Impfung mit getöteten Streptokokkenkulturen waren nach ihm sehr zufriedenstellend; die geimpften Tiere zeigten eine große Resistenz gegen die Infektion.

Die Königliche Tierärztliche und Landwirtschaftliche Hochschule in Kopenhagen brachte ein Präparat in den Handel, das für aktive Immunisierung viel in Dänemark gebraucht ist. Es bestand aus eingedampften, durch Erhitzung bis auf 58° C sterilisierten Bouillonkulturen, denen Phenol zugefügt war. Die Wirkung war, wenn auch nicht bestimmt sicher, so doch ziemlich gut, da die Immunität genügte, um den meisten Infektionen Widerstand zu bieten. Nur bei fortwährender Ansteckungsgefahr oder bei sehr virulenten Streptokokken trat bisweilen, trotz der Impfung, doch noch Druse auf. Da die Wirkung größtenteils eine phagozytosefördernde war, wurde das Präparat auch viel als Heilmittel benutzt, und zwar, im Anfangsstadium der Krankheit angewandt, häufig mit Erfolg, denn es gelang, diese zu unterbrechen oder den Verlauf zu beschleunigen und Komplikationen zu verhindern. Hierzu war jedoch eine wiederholte Injektion notwendig.

Eine Immunisierung vermittels Bakterienextrakten ist jene von Schreiber (18). Für die Bereitung seiner sogenannten Druselymphe ging Schreiber (18) von verschiedenen Stämmen des Streptococcus equi aus. Es wurden Drusestreptokokken in einer besonderen Mazerationsflüssigkeit, welcher zwecks Sterilisation Diaphterin zugesetzt wurde, geschüttelt. Alsdann wird eine Ausfällung der Bakterien durch Zusatz eines Fällungsmittels bewirkt und klar filtriert. Das Präparat ist ungiftig und verursacht bei Pferden, intravenös oder subkutan injiziert, keine sichtbare Reaktion und keine Temperatur höher als 38,5.

Durch Zörner (14) ist es als Therapeutikum sowohl als auch als Prophylaktikum in der Praxis angewandt, und sind die Resultate durch ihn veröffentlicht worden. Als Schutzmittel erachtet Zörner die Druselymphe für sehr dienlich, nur ist die Dauer ihm noch unbekannt. Kurativ zeitig angewandt, wird die Abszedierung verhütet oder, wenn bereits begonnen, beschleunigt; das Allgemeinbefinden bessert sich, das Fieber sinkt, und Metastasen bilden sich nicht.

Von den mit den Kulturpräparaten von Marxer (14) erhaltenen praktischen Resultaten ist wenig bekannt. Die Streptokokkenkulturen werden $4^1/_2$ Tage lang mit einer 25-proz. Harnstoff- oder Galaktoselösung bei 37° C geschüttelt.

Otto (14) impfte auch mit Streptokokkenextrakt und empfiehlt besonders eine frühzeitige Impfung; er hielt mehr von der Schutz-, als der Genesungskraft seines Mittels, das sicher während 8 Monaten Immunität verleihen sollte. Waren die gesunden Tiere einmal mit Extrakt immunisiert, so konnten sie ohne Gefahr mit erkrankten Tieren usammenkommen.

Baruchello (14) meldet befriedigende Resultate von seiner präventiven aktiven Immunisation mit einem Aggressinpräparat, das aus einem Gemisch von Pleuraexsudaten und einer mit Toluol und Aether behandelten Bouillonkultur des Streptococcus equi bestand. Das Exsudat wurde durch intrapleurale Injektion einer Drusestreptokokkenbouillonkultur bei Caviae, Kaninchen und Hunden erhalten. Auch von anderer Seite wurde diese Impfung empfohlen.

Obwohl mehrmals der Versuch zur Herbeiführung aktiver Immunität gegen Druse durch Impfung sowohl mit Serum als auch mit Kultur gemacht worden ist, scheinen diese Versuche bis jetzt von geringem Erfolg gekrönt worden zu sein. Es sind zahlreiche Versuche in dieser Hinsicht durch Dassonville und Vissoeg (14) angestellt worden, die zuerst 30—60 ccm Serum und darauf 4 bis 5 ccm Kultur injizierten. Die Serovakzination war ungefährlich, und der bisweilen entstehende Abszeß heilte leicht. Ueber hübsche Resultate hören wir jedoch nichts.

Serum des Reichsseruminstituts zu Rotterdam.

Bereitung. Zur Erlangung eines gut wirkenden polyvalenten Serums wurde für die Bereitung von verschiedenen Drusestreptokokkenstämmen ausgegangen, die man in verschiedenen Gegenden unseres Landes aus Abszessen von an Druse leidenden Pferden erhielt. Fortwährend benutzte man immer wieder neue Stämme aus der Praxis, die auf Pferdeserumagar (50 Proz. Serum, 50 Proz. Agar) gezüchtet wurden. Für die intravenöse Injektion war der Gebrauch virulenter Serumbouillonkulturen (50 Proz. Serum, 50 Proz. Bouillon), die in der Regel nach 24 Stunden gut gewachsen sind, vorgesehen.

Die Impfung geschah folgendermaßen:

Erste	Injektion		5	ccm	Kultur	Streptococcus	equi
14	Tage	später	10	„	„	„	„
„	„	„	10	„	„	„	„
„	„	„	15	„	„	„	„
„	„	„	25	„	„	„	„
„	„	„	30	„	„	„	„
„	„	„	40	„	„	„	„
„	„	„	50	„	„	„	„

und so weiter alle 14 Tage 50 ccm Kultur, bis das Pferd 500 ccm Kultur empfangen hat.

Dann ist das Pferd für die Serumbereitung fertig, erhält aber aufs neue alle 6 Wochen 50 ccm Kultur.

Bei der Injektion wird besonders darauf geachtet, daß nichts von der Kultur in das subkutane Bindegewebe gelangt oder mit der Wunde in Berührung kommt, da dies stets zu Abszeßbildung führt. Um dies möglichst zu vermeiden, geschieht die Injektion mit einer doppelten Kanüle in der Weise, daß durch die hohle Nadel eine längere, stumpfe Kanüle gesteckt wird.

Bei der Immunisierung hat man fortwährend mit Abszessen zu kämpfen, die an sehr verschiedenen Stellen des Körpers auftreten. Widerrist, Schultern und Kruppe scheinen Prädilektionsstellen zu sein.

Die Abszesse werden auf die gewöhnliche Weise operiert und behandelt; übrigens scheinen sie einen günstigen Einfluß auf die Wirkungskraft des Serums zu üben.

Die Einspritzung mit lebenden, virulenten Streptokokken hat einen bedeutenden Verlust an Serumtieren zur Folge, aber da das Serum an Güte gewinnt, hat man sich in den Seruminstituten über diesen Nachteil hinwegzusetzen.

Bei der Serumbereitung hat sich ergeben, daß das Serum desto besser ist, je mehr Stämme eingespritzt worden sind, daß jedoch das Einspritzen vieler Stämme auch mehr Verluste unter den Serum produzierenden Tieren zu Folge hat. Spritzt man stets denselben Stamm ein, dann ist der Verlust unter den Tieren geringer, jedoch besitzt das Serum auch weniger kurative und präventive Eigenschaften.

Das Reichsseruminstitut zu Rotterdam (19) hat im Jahre 1908 mit der Produktion seines Druseserums angefangen, und bereits im selben Jahre ergab sich, daß von dem Serum sowohl starke heilkräftige als auch schützende Wirkung ausging. Viele Pferde wurden bereits mit gutem Erfolg behandelt, und das Kriegsministerium in England machte selbst Versuche und war mit den Resultaten nicht nur zufrieden, sondern erklärte, daß das vom holländischen Reichsseruminstitut bezogene Serum die von anderer Seite bezogenen Sera in seiner Wirkung nicht wenig übertraf. Auf Grund dieser günstigen, in England erzielten Resultate sprach die englische Regierung die Bitte aus, einem ihrer Offiziere Gelegenheit zu geben, am Reichsseruminstitut zu Rotterdam die Bereitung des Serums zu studieren, wozu die Niederländische Regierung ihre Zustimmung erteilte.

Im Jahre 1908 wurde bereits eine ziemliche Menge, nämlich 16 kg, verschiedenen niederländischen Tierärzten überlassen.

Im Jahre 1909 wurden am Seruminstitut schon mehrere Pferde immunisiert, um den vielen Anfragen genügen zu können, und konnten 40 kg geliefert werden, wovon die Resultate auch wieder günstig lauteten.

Auch die englische Regierung bat für ihre Armeepferde wiederum einige Male um Serum, was stets bewilligt wurde.

Große Ausbreitung erhielt die Serumproduktion im Jahre 1910, als die Beweise von den günstigen Eigenschaften des Serums offenkundig waren. Infolge Verfügung des Generaldirektors der Landwirtschaft wurde das Serum vom 1./8. 1910 ab allen in den Niederlanden ansässigen Tierärzten von Reichs wegen kostenlos zur Verfügung gestellt, sowie den Roßärzten für die Pferde der niederländischen Armee.

Von dieser günstigen Bestimmung wurde in ausgedehntem Maße Gebrauch gemacht, und hierdurch konnte die Produktion des Serums in demselben Jahre noch auf 166 kg erhöht werden. Hiermit wurden 781 gesunde Pferde präventiv geimpft. Als Resultat dieser Impfung wurde von den verschiedenen Tierärzten angegeben, daß von den 781 behandelten Tieren 753 auch wirklich von Druse frei blieben, während nur 28 krank wurden, von denen aber 25 wieder genasen und nur 3 starben.

Ferner wurden 164 bereits leidende Pferde geimpft, und von diesen 164 sind 153 genesen und 11 an Druse gestorben.

Will man also aus den Angaben ein allgemeines Urteil fällen, dann darf ruhig erklärt werden, daß sowohl die präventive, als auch die kurative Serumbehandlung eine deutlich günstige gewesen ist.

Die große Zufriedenheit der Tierärzte, welche im Jahre 1910 mit dem Druseserum gearbeitet hatten, geht denn auch deutlich aus dem Umfang des Serumverbrauches des Jahres 1911 hervor, in welchem Jahre durch das Reichsseruminstitut 317 kg Druseserum abgeliefert wurden.

Diese Quantität hat zur Behandlung vor 1007 gesunden, nicht verdächtigen Pferden gedient, während gleichfalls 463 verdächtigen und 866 kranken Tieren davon eingespritzt wurde. Von diesen präventiv geimpften Tieren blieben 962 tatsächlich frei von Druse, während nur 45 krank wurden, von denen aber 44 wieder genesen sind. Von den 463 notgeimpften Tieren blieben 320 gesund und wurden 143 leidend an Druse; hiervon sind noch 138 genesen und nur 5 gestorben.

Auch die kurative Impfung blieb nicht unbelohnt, da von den 866 kranken Pferden 838 vollständig gesund wurden.

Zusammengenommen, war also auch im Jahre 1911 großer Erfolg mit der Bekämpfung der Druse mittels des Serums des Reichsseruminstituts zu Rotterdam erzielt, und ergab sich, daß dieses Serum sowohl vortreffliche schützende als auch heilkräftige Eigenschaften besaß.

1912 wurde an 150 Tierärzte eine Menge von 411 kg Druseserum geliefert.

Gesunde, nicht verdächtige Pferde wurden in diesem Jahre 1436 behandelt; hiervon waren 276 für die Ausfuhr bestimmt, und sind die Resultate davon unbekannt geblieben. Von den 1160 anderen Pferden sind 1119 von der Krankheit verschont geblieben; 41 hingegen wurden doch noch krank, von denen 39 genasen und 2 starben.

Im selben Jahre wurden 1075 druseverdächtige Tiere eingespritzt. Resultate: gesund beblieben 870, krank geworden 198, davon genesen 188, gestorben 10. Von 7 Pferden sind die Resultate unbekannt geblieben.

Bereits kranke Tiere wurden 843 behandelt. Hiervon werden als gesund geworden

806 angegeben, während 31 Pferde gestorben sind, 1 geschlachtet wurde und von 5 nichts in Erfahrung gebracht wurde.

Mit den im Jahre 1913 versandten 242 kg Druseserum sind 1506 Pferde als gesunde, nicht verdächtige Tiere behandelt. Von 31 wurden keine Resultate mitgeteilt. Von den 1475 übrigen sind 1439 gesund geblieben; nur 36 wurden, trotz der Impfung, von Druse befallen und davon sind 33 gesund geworden und 3 gestorben. 481 Notimpfungen wurden bei verdächtigen Tieren vorgenommen. Resultat: gesund geblieben 243, krank geworden 238, davon jedoch nur 2 gestorben.

Kurativ wurden 309 Tiere behandelt. Von diesen kranken Tieren sind 291 vollständig und 2 teilweise wiederhergestellt; bei 16 Pferden konnte die Serumtherapie nichts mehr nützen; sie sind an den Folgen der Druse gestorben.

Die Resultate mit den durch das Reichsseruminstitut im Jahre 1914 gelieferten 437 kg Druseserum waren sowohl schützend als heilend gleichfalls sehr günstig. Die geforderte Menge war für annährend 3000 Pferde genügend.

Im Jahre 1915 wurden von 102 Tierärzten 186 kg Serum gegen Druse angefordert. Nach den von 33 Tierärzten eingesandten Aufstellungen wurden 146 gesunde, nicht verdächtige Pferde eingespritzt; hiervon blieben 145 gesund, 1 wurde krank, genas jedoch wieder. Von 259 verdächtigen Tieren blieben 177 gesund, 82 wurden krank, von denen 81 genasen und 1 starb; überdies wurden 115 kranke Tiere behandelt, wovon 104 genasen und 11 starben. Von den übrigen Tierärzten sind wegen der Mobilisierung keine Berichte eingekommen.

Ueberdies kann ich noch die durch mich selbst im Jahre 1914 bei der Behandlung von 38 mobilisierten Pferden der niederländischen Armee erzielten Resultate mitteilen, die ausnahmslos glänzende gewesen sind. Es handelte sich hier um 28 Fälle kurativer und 10 präventiver Impfung.

Jedesmal spritzte ich eine kräftige Dosis Serum zugleich ein, nämlich 60—120, meistens 100 ccm. Pferde mit Symptomen von Druse wurden sofort abgesondert und direkt mit Druseserum gespritzt. Der Erfolg war dann über alle Erwartung; nicht nur besserte sich in allen Fällen das Allgemeinbefinden, und sank die Temperatur ansehnlich, sogar bis auf den normalen Grad, sondern es erwies sich in den meisten Fällen diese eine Injektion als genügend, um den Verlauf der Krankheit weiter günstig zu beeinflussen und eine sehr schnelle Genesung herbeizuführen. Die Abszedierung der Drüsen verlief schnell, und Komplikationen traten nicht auf. In 4 von den 28 Fällen wurde eine 2. Dosis eingespritzt, und in 1 Falle wurde sogar 4 mal injiziert, zusammen 400 ccm.

Dieser letztere Fall betraf 1 Pferd, bei welchem kurz nach der 1. Seruminjektion noch Drüsenschwellung der obersten und mittelsten Halslymphdrüsen zu konstatieren war. Die späteren Injektionen konnten eine weitere Abszedierung dieser Drüsen nicht verhindern, beugten jedoch einer weiteren metastatischen Ausbreitung der Druse vor, während Pat. überdies, dank der Serumwirkung, fortwährend Zeichen der Euphorie zeigte. Alle an Druse leidenden Pferde sind denn auch in sehr kurzer Zeit, nämlich 1—3 Wochen, wieder gesund geworden, während der allgemeine Ernährungszustand wenig oder gar nicht gelitten hatte.

Was die präventive Serumbehandluug anbetrifft, so wurde diese durch mich auf die jungen mobilisierten Armeepferde beschränkt, die mit den leidenden in Kontakt gewesen waren; die Dosis betrug 100 ccm, und in den 10 Fällen, in denen ich diese Impfung anwandte, wurde auch jedesmal das Ausbrechen der Krankheit verhindert. Dieser Erfolg hätte mich veranlassen können, alle 400 Pferde der Abteilung präventiv mit Serum zu behandeln; da jedoch die Krankheit in dem gegebenen Augenblick bereits bezwungen war, habe ich das unterlassen.

Bereits seit 1910 hat man in der Armee in ausgedehntem Maße von den guten präventiven Eigenschaften des Druseserums Nutzen gezogen, indem man seit dieser Zeit auf Befehl des Kriegsministeriums die vom Ausland bezogenen Pferde direkt nach Ankauf in Irland mit

dem Serum des Reichsseruminstituts einspritzte, welche Behandlung in Rotterdam vor dem Abtransport zur Weide, auf welcher die jungen Pferde vor ihrer Einlieferung ins Remontedepot einige Monate verbleiben, wiederholt wurde.

In Verbindung hiermit sind denn auch Drusefälle unter den jungen Weidepferden viel weniger zahlreich geworden, was jedoch einige Krankheitsfälle nicht ausschließt, die jedoch einen viel gutartigeren Charakter annahmen, als vor der präventiven Serumbehandlung.

Der Roßarzt Muyzert, der mit der allgemeinen Aufsicht und heilkundigen Behandlung einer Anzahl von 100 Weidepferden beauftragt war, sagt in seinem Rapport vom Jahre 1910: „dieses Jahr wurde bei den Pferden wenig von Druse bemerkt, was sicher mit der Tatsache in Verbindung steht, daß diese Pferde vor dem Auftrieb auf die Weide mit Druseserum eingespritzt werden." Genannter Roßarzt erstattet auch Meldung über ein Pferd, das in heftiger Weise an Druse litt und 4mal mit dem genannten Serum eingespritzt wurde, worauf der Verlauf der Krankheit sehr günstig war. Auch teilt er noch das Vorkommen eines typischen Falles von Petechialtyphus mit, bei welchem dem Pferde gleichfalls Druseserum eingespritzt wurde, wovon nach ihm das Resultat überraschend gut war.

1911 wurden auf Vorschlag von Prof. Dr. Poels, Direktor des Reichsseruminstituts zu Rotterdam, zwecks Erlangung eines möglichst guten Resultates der präventiven Impfungen, die angekauften Pferde, außer den beiden bereits erwähnten Malen, noch einmal, ungefähr 15—20 Tage nach ihrer Ankunft auf der Weide, mit Druseserum eingespritzt.

Auch dies blieb nicht ohne günstigen Erfolg und verminderte im Vergleich zu den vorigen Jahren die Anzahl der Drusepatienten wiederum deutlich, während die Roßärzte überdies in ihren Rapporten allgemein den guten Zustand der Pferde hervorhoben.

Die präventive Anwendung des Druseserums hat das Vorkommen der Druse bei unseren Armeepferden auf ein Minimum beschränkt.

Die der präventiven Kraft des genannten Serums auch von anderer Seite, sogar aus dem Auslande, entgegengebrachte Wertschätzung erhellt unter anderem aus dem ausgedehnten Gebrauch, der außer für kurative auch für präventive Zwecke von dem Serum gemacht ist, selbst bei einem Preise von fl. 100,— per Liter.

Gleichwohl gilt im allgemeinen, daß eine passive Immunität nur von sehr beschränkter Dauer, etwa 3—4 Wochen, ist.

Wenn nun die Erfahrung lehrt, daß infolge einer Injektion mit Serum allein eine bisweilen lebenslänglich andauernde Unempfindlichkeit entsteht, dann muß dafür nach einer Erklärung gesucht werden.

Beim Rotlauf der Schweine ist bekannt, daß man zur Erweckung einer langdauernden Immunität das Schwein nicht nur mit Serum, sondern auch mit Kultur einspritzen muß, welche Kultur dann eine Immunität von langer Dauer hervorruft.

Bei einer derartigen aktiven Immunität ist das Tier selbst genötigt worden, Antikörper zu produzieren, während bei passiver Immunität durch das Einspritzen von Serum eine verhältnismäßig kleine Menge Antikörper in den Körper gebracht wird, welche nach Verlauf einiger Wochen wieder ausgeschieden sind. Das Serum allein verursacht dabei keine aktive Immunität, dazu ist stets Kultur, also das Virus der Krankheit, erforderlich.

Wenn also mit der Injektion von Druseserum allein eine Immunität von langer Dauer hervorgerufen wird, so ist die Erklärung dafür plau-

sibel, welche annimmt, daß doch auch eine Aufnahme des Virus der Druse selbst kurz vor oder nach der Seruminjektion stattfindet. Hierbei würde dann ein analoger Zustand in die Erscheinung treten, wie bei der präventiven Impfung gegen Schweinepest mit dem Serum dieser Krankheit.

Die aktive Immunität als Folge der Einspritzung mit Schweinepestserum wird verursacht durch das von den Schweinen in infizierten Ställen per os aufgenommene Virus, und das eingebrachte Serum verhindert nur das Ausbrechen der Krankheit.

Die Kultur der Rotlaufsimultanimpfung wird bei der präventiven Impfung gegen Schweinepest durch die natürliche Infektion ersetzt.

Bei der Druse der Pferde wird nun dasselbe mit Serum gegen Druse erreicht, immer unter der Voraussetzung, daß die Pferde zur Zeit der Seruminjektion auch Gelegenheit haben, Drusestreptokokken aufzunehmen.

Es erübrigt sich die Darlegung, daß eine Immunität von langer Dauer also nicht stets mit Druseserum erreicht werden kann, ebensowenig wie dies mit Schweinepestserum bei Schweinepest der Fall ist.

Spritzt man gesunde Schweine in nicht infizierten Ställen mit Schweinepestserum, so ist davon nur eine passive Immunität von kurzer Dauer die Folge, und man wendet die Impfung denn auch nur in Ställen an, in denen ein Krankheitsfall diagnostiziert ist, mit anderen Worten, wo voraussichtlich das Virus anwesend ist.

Ebenso wird mit Druseserum nur dann eine aktive Immunität von langer Dauer erreicht werden, wenn die Drusestreptokokken anwesend sind.

Dem müssen denn auch die hübschen Resultate der sogenannten Notimpfungen gegen Druse zugeschrieben werden, die bei den sogenannten verdächtigen Pferden vorgenommen wurden, d. h. bei Pferden, die noch augenscheinlich gesund sind, sich jedoch in Ställen befinden, in denen offenbar Drusestreptokokken anwesend sind, weil ein oder mehrere Pferde an dieser Krankheit leiden.

Wenn sich also derartige Pferde nach der Einspritzung mit Druseserum weiter unempfänglich für die Krankheit erweisen, so ist bei ihnen eine aktive Immunität entstanden, wobei das Druseserum die Rolle des Rotlaufserums gespielt hat, und der im Stalle anwesende Streptococcus equi jene der Rotlaufkultur der berühmten Simultanrotlaufimpfung von Lorenz.

Daß sich die mit dem Serum des Reichsseruminstituts zu Rotterdam bei der Bekämpfung der Druse erhaltenen Resultate so günstig von den mit anderen Sera erzielten unterscheiden, schreibt man größtenteils dem Gebrauch von virulenten Kulturen bei der Immunisierung zu, und ferner der großen Anzahl verschiedener Stämme des Streptococcus equi, die zur größtmöglichsten Vervollkommnung der Polyvalenz angewendet werden.

Aus den unlängst veröffentlichten Studien von Friedberger (21) über Anaphylatoxin lernen wir eine neue Wirkung des Blutserums kennen, nämlich eine abbauende Einwirkung auf die Mikroorganismen, welche nicht mit der bekannten bakteriolytischen identisch ist, und wenn wir bedenken, daß das Blutserum einen vornehmen Bestandteil des in Rotterdam benutzten Nährbodens des Streptococcus equi (Serumbouillon, 50 Proz. Serum und 50 Proz. Bouillon) repräsentiert, kann dies auch für die Wirksamkeit des Serums von Bedeutung sein, und muß vielleicht dieser neuen, abbauenden Eigenschaft des Blutserums ein wirksamer Einfluß auf die Eigenschaft des Druseserums zuerkannt werden. Darum wollen wir den Untersuchungen von Friedberger an dieser Stelle nähere Aufmerksamkeit schenken:

Friedberger (15 u. 21) unternahm Versuche mit Kulturen der allerverschiedensten Bakterien, wie Typhusbazillen, Choleravibrionen, Metschnikoff-Vibrionen, Tuberkelbazillen, Pneumoniekokken, Diphtheriebazillen und anderer. Er digerierte diese Kulturen mit einer bestimmten Menge frischen Blutserums (in der Regel Caviaserum) während einer bestimmten Zeit bei 37° C und ließ sie schließlich noch einige Zeit bei Zimmertemperatur stehen.

Nach Zentrifugierung der Bakterienkörper war die zurückbleibende, helle Flüssigkeit, intravenös den Caviae eingespritzt, imstande, diese innerhalb einiger Sekunden oder Minuten stets unter dem gleichen, typischen Krankheitsbilde (heftige Krämpfe) zu töten, gleichgültig, von welcher Kultur ausgegangen war, woraus man schließen kann, daß das Verhältnis der verschiedenen Bakterien in dieser Hinsicht qualitativ dasselbe ist.

Quantitativ besteht jedoch wohl ein Unterschied, und zwar sowohl in der benötigten Menge der Kultur, als auch in der für die Digestion festzusetzenden Zeit. Betreffs letzterer ist noch zu bemerken, daß eine langdauernde Digestion die Gifte wieder verschwinden läßt.

Wichtig ist auch die Entdeckung, daß es für die Bildung des Giftes (Anaphylatoxin) unnötig ist, von lebenden Bakterien auszugehen, sondern daß sich sogar gekochte Bakterien dazu eignen.

Auch geht aus Versuchen von Neufeld und Dolk (15) hervor, daß die Virulenz von keiner Bedeutung ist. War es doch schon gelungen, aus unschädlichen Saprophyten, wie dem Bacillus prodigiosus, ein Gift zu erhalten.

Friedberger (15) suchte bereits nach einem Zusammenhang zwischen den giftbildenden Eigenschaften des Serums und seiner bakteriziden Wirkung, und kam zu dem Resultate, daß tatsächlich eine Analogie zu beobachten war.

So bemerkte er, daß eine Erhitzung des Serums bis 56° C nicht nur dem Serum durch Vernichtung der Komplemente seine bakterizide Wirkung raubt, sondern daß auch gleichzeitig seine Fähigkeit, Gifte aus den Kulturen in Freiheit zu setzen, verloren geht.

Die Vermutung lag also nahe, daß die Komplemente (Zytasen, Alexine) auch bei der Anaphylatoxinbildung eine bedeutende Rolle spielen.

Was die Ambozeptoren betrifft, so haben Versuche bewiesen, daß ihre Teilnahme bei dem Prozesse der Giftbildung sehr wahrscheinlich ist, und es besitzt Immunserum, das speziell an Ambozeptoren reich ist, außer einer größeren bakteriziden Wirkung auch eine bedeutend größere giftbildende Fähigkeit als Normalserum. Es fördert in starkem Maße die Giftbildung, jedoch geht auch die Analysierung des frisch gebildeten Giftes dort viel schneller vor sich, so daß wir mit der Zeitbestimmung für die Digestion höchst vorsichtig sein müssen.

Anstatt bei 37° C läßt man darum die Digestion beim Immunserum wohl im Eisschrank vor sich gehen, wo der Prozeß sehr verzögert wird und daher auch die Entgiftung nicht so schnell stattfindet.

Bei diesen letzteren Versuchen ist auch erwiesen, daß die Giftbildung in einem früheren Stadium als die Bakteriolyse eintritt.

Die hämolytischen Eigenschaften des Serums werden mit Komplement und Ambozeptor erklärt, und man hat gefunden, daß auch aus Blutkörperchen Giftbildung entstehen kann, und zwar auch wieder in einem früheren Stadium als die Hämolyse. Versuche haben sogar bewiesen, daß aus gelösten Eiweißkörpern, z. B. inaktiviertem Serum, dieselben Erscheinungen hervorzurufen sind.

Bei der Bildung des Giftes in vitro treten Eiweißabbauprodukte auf, die dialysierbar mit positivem Biuret-Xanthoproteïn- und verschiedenen Tryptophanreaktionen sind, jedoch keine Millonsche Reaktion geben, also keine Tyrosingruppen, die sich bei peptischen und tryptischen Digestionsprozessen so leicht abspielen, woraus also folgt, daß diese Prozesse einen anderen Charakter als die gewöhnliche Proteolyse haben. Kammann (15) denkt dabei an Protamine. Das Ferment ist im Serum anwesend und höchst wahrscheinlich identisch mit den Komplementen.

Anaphylatoxin zeigt nicht nur eine allgemeine Wirkung, die sich in

Erscheinungen wie Krampf und Fieber äußert, sondern kann auch, wo es in genügender Konzentration wirkt, Entzündung und Nekrose verursachen.

Nach Friedberger und Mita (15) ist ein großer Teil der lokalen Reaktionserscheinungen durch das Anaphylatoxin zu erklären. Mit gelösten Eiweißkörpern kann es eine sterile Pneumonie verursachen.

Friedberger ist überzeugt, daß sich fast alle Krankheitserscheinungen beim infizierten Organismus auf Anaphylatoxine zurückführen lassen.

Diese Ansicht, die also auch den Endotoxinen ihre Spezifität nehmen will, kann bezweifelt werden.

Vergleichen wir sie beispielsweise mit Pfeiffers (15) Typhus und Cholera mit Dysenterieintoxikation, dann scheint es doch unmöglich, alles auf die Wirkung desselben Giftes zurückzuführen. Wohl gibt Pfeiffer noch die Möglichkeit zu, daß die Endotoxine nicht als solche im Bakterienkörper anwesend sind, sondern unter dem Einflusse der Körpersäfte gebildet werden; die Abbauprodukte der Bakterien sollten dann noch deutlich Zeichen ihrer ursprünglichen spezifischen Natur behalten und noch nicht zu Anaphylatoxin abgebaut worden sein.

Schließlich läßt sich doch auch leicht annehmen, daß neben Anaphylatoxin auch noch andere primäre oder sekundäre Bakteriengifte auf das Krankheitsbild Einfluß haben.

Resümierend leitet uns diese Abhandlung über Druse und ihre Bekämpfung mitttels Serums zu den folgenden Schlußfolgerungen:

1) Der Streptococcus der Druse ist ein spezifischer Organismus, der mit keinem der bis jetzt bekannten Streptokokken identisch ist. Der Streptococcus equi ist ein Kapselträger, und müßte daher den Namen Streptococcus mucosus equi tragen.

2) Das Serum gegen Druse muß aus lebenden, virulenten Drusestreptokokken bereitet werden. Serum, das aus getöteten Streptokokken bereitet ist, besitzt keinen großen Wert.

3) Das Serum gegen Druse muß polyvalent sein, und seine Wirkung steigt im Verhältnis zur Anzahl der bei den Serumlieferanten eingespritzten Stämme.

4) Es ist wünschenswert, die zur Immunisierung benutzten Drusestreptokokken in Bouillon zu züchten, unter Zufügung nicht sterilisierten, aseptisch aufgefangenen Pferdeserums.

5) Bei Pferden, die an Druse leiden, hat das den angegebenen Regeln entsprechend zubereitete Serum einen hohen, kurativen Wert.

6) Wenn die zu impfenden Pferde Gelegenheit haben, Drusestreptokokken aufzunehmen, kann man die Tiere durch das Serum aktiv immunisieren.

Literatur.

1) Hutyra u. Marek, Spez. Pathologie u. Therap. d. Haustiere.
2) Friedberger u. Fröhner, Lehrb. d. spezif. Pathologie u. Therap. d. Haustiere.
3) Schütz, Der Streptococcus der Druse der Pferde. (Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. Bd. 14. 1888.)
4) Poels, De oorzaak van de goedaardige droes by paarden. (Tijdschr. v. veeartsenijk. Bd. 18. 1891.)
5) Sand u. Jensen, Die Aetiologie der Druse. (Deutsch. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 13. 1888.)
6) Bongert, Die Druse der Pferde. (Kolle u. Wassermanns Handb. d. path. Mikroorgan, Bd. 6. 1913.)

7) Dieckerhoff, Die Krankheiten des Pferdes. (Spez. Pathol. u. Therap. 1904.)
8) van Straaten, H., Die Spezifität der Drusestreptokokken.
9) Bongert, Bakteriologische Diagnostik. [Dissert.] 1908.
10) Witjens, J. C., Das Tuscheverfahren. [Dissert.]
11) Pricolo, Recherches expériment. sur le streptocoque de la gourme. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1910.)
12) Kitt, Th., Bakterienkunde u. pathol. Mikroskopie.
13) Pfeiffer, R., u. Müller, O., Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1912.
14) Jensen, C. O., Spezif. Prophylaxe u. Therap. gegen Streptokokkenkrankheiten. (Handb. d. Serumther. u. Serumdiagn. in d. Veterinärmed. v. Klimmer-Wolff-Eisner.)
15) Müller, Paul Th., Vorlesungen üb. Infektion u. Immunität: Die giftbildenden und entgiftenden Serumwirkungen.
16) Jess, P., u. Piorkowski, Ueber Drusestreptokokkenserum. (Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1903.)
17) Reimers, Beobachtungen üb. d. Behandlung u. Prophylaxe d. Druse mittels Drusestreptokokkenserum. (Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1905. No. 13.)
18) Schreiber, Eine neue Schutz- u. Heillymphe gegen Druse. (Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1909. No. 6.)
19) Poels, Verslagen van de werkzaamheden der Rijksseruminrichting te Rotterdam 1908—1916.
20) —, Statistisch overzicht der by het ned. leger hier te lande behandelde zieke paarden.
21) Friedberger, Die Anaphylaxie mit besonderer Berücksichtigung ihrer Bedeutung für Infektion und Immunität. (Deutsch. med. Wochenschr. 1911.)
22) Stolz, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 24. 1898." (G. C.)

Desinfektionsversuche bei Lyssa.

[Aus der Wutschutzabteilung (Leiter: Privatdozent Prof. Dr. Carl Prausnitz) des Hygienischen Instituts der Universität zu Breslau (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. R. Pfeiffer).]

Von **Fritz Wauschkuhn,**
praktischem Arzt.

Die verschiedensten Desinfektionsmittel sind mit mehr oder weniger Erfolg zur Vernichtung des bisher unbekannten Erregers der Hundswut angewandt werden.

Bei der zunächst benutzten Karbolsäure haben wir schon ein Beispiel, wie schwer die Beurteilung des erzielten Desinfektionserfolges ist, da von verschiedenen Forschern zum Teil völlig widersprechende Ergebnisse berichtet werden. Die Schwierigkeiten liegen wesentlich darin begründet, daß die Menge und Verteilung des Wuterregers in der zu desinfizierenden Gehirnaufschwemmung die Dichte und Feinheit der Aufschwemmung von Fall zu Fall wechselt, und daß das Ergebnis der Desinfektion nur im Tierversuch festzustellen ist.

Nach Krajuschkin und Babes hat 1-proz. Karbolsäure keinen Einfluß auf das fixe Virus.

Nach Sawtschenko (Referat: Centralbl. f. Bakt., o. ä.) vermag 0,5—5-proz. Phenol, auch nach längerer Einwirkungsdauer, den Erreger nicht abzutöten. In den Versuchen Repettos dagegen gelang es, durch 1-proz. Phenol Virus fixe sogar in 10—20-proz. Emulsion so abzuschwächen, daß es, wenigstens bei subkutaner Impfung, avirulent wurde. Nach Cano und Fermi ließ 1-proz. Karbolsäure das Wutvirus in 5—10-proz. Aufschwemmung schon nach 1 Stunde unwirksam werden; auch diese Forscher begnügten sich jedoch zum Nachweis der Avirulenz mit der subkutanen Injektion, während die meisten Untersucher die sicherer arbeitende subdurale, intraokulare oder intramuskuläre Einspritzung verwendeten. Nach einem anderen Versuche von Fermi wurde das Wutvirus nach $^1/_4$-stündiger Einwirkung von Karbolsäure im Verhältnisse 1:420 abgetötet. In jüngster Zeit wies James Gordon Cumming nach, daß 1-proz. Karbolsäure Virus fixe in 6 Stunden nicht abtötet, dagegen 2-proz. Karbolsäure in weniger als 24 Stunden.

Gute Erfolge sind bei den Desinfektionsversuchen mit Formalin erzielt worden. G. Sertoli und P. Stefanelli konnten bei ihren Versuchen die Beobachtung machen, daß 5-proz. Formalinlösung auf das fixe Virus eine rasch desinfizierende Wirkung ausübt. Nach Cumming besitzt Formalin bei Virus fixe eine spezifische abtötende Kraft.

Sublimat und Alkohol gehören auch zu den Desinfektionsmitteln, die das Wutvirus stark beeinflussen. Sublimat in 1-prom. Lösung vermag nach Babes das Wutvirus in 2—3 Stunden abzutöten. 70-proz. Alkohol macht nach Celli das Virus in 24 Stunden unschädlich.

Günstige Ergebnisse zeigten auch Salzsäure und Essigsäure. Nach Marie wirkt Salzsäure in 1000-facher, Essigsäure in 20-facher Verdünnung, nach Cano wirkt sogar Salzsäure in 10000-facher, Essigsäure in 675—13000-facher Verdünnung auf Virus fixe. Doch wurde auch in diesen Versuchen die Virulenz des Materials nur nach dem Ergebnis der subkutanen Verimpfung beurteilt.

Nicht unerwähnt soll hier das Glyzerin bleiben. Roux hat zuerst nachgewiesen, daß Glyzerin Wutvirus gut konserviert. Nach Rodet und Galavielle verursacht Glyzerin bei einer Einwirkungszeit bis zu 10 Monaten nur eine unbedeutende Abschwächung des Virus. Zu ähnlichen Resultaten ist Tullio Mazzei gekommen.

In gleicher Weise behält das Tollwutgift seinen pathogenen Charakter während einer verhältnismäßig langen Zeit bei, wenn es nach Alexander Bruschettini in Wasserstoff, Stickstoff oder Kohlensäure aufbewahrt wird.

Völlig ohne Einfluß auf das fixe Virus ist nach v. Eisler Wasserstoffsuperoxyd, nach v. Eisler und Heymann Atoxyl, nach Friedberger und Sachs Arsenophenylglyzin.

Zweifelhaft ist die Wirkung des Methylenblaus. Nach Marie ist es unwirksam, nach Cano tötet es Virus fixe in der Verdünnung 1:1100 in $1/2$ Stunde ab.

Trypanrot, o-Dichlorobenzidin und o-Toluidin beeinflussen nach v. Eisler das Wutvirus nur geringfügig.

Von Saponinen erwiesen sich nach demselben Autor Solanin und Saponin als wirksam.

Mehrere verdauende Enzyme zerstören ebenfalls das Virus, so Papain (Fermi), natürlicher Magensaft (Babes und Talascescu).

Die von Frantzius, Vallée und A. Kraus nachgewiesene Wirksamkeit der Galle, die nach V. Salomon in geringerem Maße auch bei Kaninchengalle besteht, ist nach v. Eisler durch die gallensauren Salze bedingt, während die Lipoide und Eiweißkörper der Galle unwirksam sind.

Nach E. Evangelista vermag Hundeblutserum Virus fixe nach einer Einwirkungszeit von mehr als 25 Stunden seiner Virulenz vollständig zu berauben. Taubenblut vernichtet nach demselben Autor das Wutgift schon in 15 Stunden.

Der Speichel von Kaninchen, die an Virus fixe verendet sind, ist nach Angaben von Fermi nicht imstande, das fixe Virus bei einer Verdünnnng 1:10000 avirulent zu machen.

Cerebrospinalflüssigkeit wutkranker wie gesunder Hunde wirkt nach Fermi lyssizid. Cholesterin, Lezithin sowie Lezithin enthaltende tierische Teile üben nach demselben Autor auf das fixe Virus keinen Einfluß aus.

Gewisse Fette, wie Lanolin, Olivenöl, Vaselin und Paraffinöl, erweisen sich nach Fermi als lyssizid, das Paraffinöl allerdings nur in geringem Maße.

Wenig ist bisher die Wirkung physikalischer Einflüsse (Licht, Hitze usw.) erforscht.

Ueber die Einwirkung des Sonnenlichtes auf Wutmaterial sind mir keire Versuche bekannt. Dagegen fand Fermi, daß sein Wutheilserum durch Belichtung unwirksam wird.

Röntgenstrahlen üben nach E. Frantzius keinen nennenswerten Einfluß auf das Virus aus, sie rufen höchstens eine Verlängerung der Inkubationsdauer hervor.

Radiumstrahlen sind in den letzten Jahren vielfach zur Desinfektion des Wutgiftes versucht worden, jedoch haben die Versuche zu keinem einheitlichen Resultate geführt. Bisher kann als erwiesen gelten, daß die Radiumstrahlen das Virus nur in kleinsten Mengen in vitro zu zerstören vermögen.

Von großem Einflusse auf das Wutvirus ist die Temperatur. Es ist nicht nötig, bis zur Temperatur der Eiweißgerinnung zu gehen, sondern schon bei 37—40 °C tritt eine merkliche Abschwächung ein. Nach Roux, Protoppopoff, Bruschettini, Galtier und Celli verliert das Virus bei höherer Temperatur seine Virulenz (bei 45 °C in 24 Stunden, bei 50 °C in 1 Stunde, bei 60 °C sehr schnell). Kelmann zeigte in seinen Versuchen, daß Rückenmark wutkranker Tiere nach 24-stündigem Trocknen bei 35—40 °C seine Virulenz eingebüßt hatte. Babes konnte nachweisen, daß das Virus abgeschwächt wird, je länger es einer und derselben Temperatur ausgesetzt wird. Nach Pasteur ist die bei mittleren Temperaturen eintretende Abschwächung durch die

Austrocknung des Markes bedingt. Hierauf gründet sich das klassische Verfahren bei der Pasteurschen Wutschutzimpfung. Nach 14-tägiger Trocknung bei 22° C ist das Rückenmark virus-fixe-kranker Kaninchen vollkommen avirulent.

Abweichende Ergebnisse erzielte mit der Trocknung Vausteenberghe; ein Wutmarkbrei wurde in dünner Schicht über Schwefelsäure 24 Stunden im Exsikkator getrocknet und erwies sich noch ebenso wirksam wie frisches Material. Bei der raschen Trocknung dürfte sich eine oberflächliche Deckschicht gebildet haben, die das in der Tiefe befindliche Material vor der Austrocknung schützte.

Im luftleeren Raume aufbewahrt, verliert das Tollwutgift nach Bruschettini erst nach einer verhältnismäßig langen Zeit seine Virulenz.

Bei Zentrifugierungsversuchen (Virusverdünnung 1:50 und 1:100 Geschwindigkeit: 1100 Umdrehungen in der Minute) fand Remlinger erst nach 1-stündigem Zentrifugieren die obersten Schichten sicher frei von Virus; ein Umstand, der für die außerordentliche Kleinheit des unbekannten Wuterregers spricht.

Bei meinen Desinfektionsversuchen habe ich verschiedene bereits erprobte Desinfektionsmittel einer Nachprüfung unterzogen, teils auch neue, erst in den Handel gekommene Desinfektionsmittel zur Anwendung gebracht. Aus äußeren Gründen konnten die Versuche jedoch nicht mit allen Präparaten abgeschlossen werden.

Eigene Versuche.

Bei meinen Desinfektionsverschen bin ich im allgemeinen, wie folgt, verfahren: Die Versuche wurden ausgeführt mit Straßenvirus und mit Virus fixe (Passagewut des Instituts; Stamm des Kgl. Instituts für Infektionskrankheiten Robert Koch). In der Regel wurde das Gehirn von Kaninchen verwendet, die, typisch erkrankt, deutliche ataktische Lähmungen zeigten und kurz vor ihrem natürlichen Ende durch Chloroform getötet wurden. Zu einem Teil der Straßenwutversuche wurden auch Gehirne von dem Institut eingesandten Hunden benutzt, die keine Zeichen von Fäulnis boten und reichliche typische Negrische Körperchen zeigten. Die Gehirne wurden im Glasmörser bis zur feinen, breiigen Konsistenz zerrieben — das dauerte meistens 15 Minuten. Das Ergebnis war eine zähe Paste. In den Desinfektionsversuchen wurde entweder diese Originalemulsion (O.E.) oder eine 10-proz. oder 1-proz. Verdünnung derselben mit physiologischer Kochsalzlösung verwandt. Da bei der 1-proz. Emulsion die Verdünnung des Materials schon beträchtlich war, konnten die dem Zermahlen entgangenen Flöckchen das Ergebnis des Versuches stören. Daher wurden die 1-proz. Emulsionen vor dem Versuche durch Fließpapier filtriert. Wegen der nicht ganz sicheren Ergebnisse mit diesem Material (vergl. Kan. 724 Tabelle I) wurden die späteren Versuche nur mit der Originalemulsion oder der 10-proz. Verdünnung ausgeführt. Die betreffenden Emulsionen wurden mit jeweils gleichen Mengen des Desinfektionsmittels gründlich vermischt und bei einer Zimmertemperatur von 18—22° C, vor Licht geschützt, aufbewahrt. Nach Ablauf bestimmter Zeiten wurde Material aus den Röhrchen entnommen, das Desinfektionsmittel womöglich chemisch neutralisiert (z. B. Formaldehyd durch Ammoniak), darauf unverzüglich von dem Gemisch 0,1 ccm subdural einem Kaninchen, je 1,0 ccm an beiden Flanken intramuskulär 1—2 weiteren Kaninchen eingespritzt. Zur Impfung der Kontrolltiere wurde das betreffende Desinfektionsmittel durch die entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung ersetzt.

Die Versuche wurden dadurch sehr beeinträchtigt, daß damals eine Reihe von Tieren an infektiöser Pneumonie oder an einer Kaninchenseptikämie einging.

In einzelnen Fällen konnte es zunächst fraglich erscheinen, ob bei

Tieren, die an einer solchen Krankheit gestorben waren, doch eine nicht manifeste Lyssa die eigentliche Todesursache war. In solchen Fällen wurde zur Beseitigung störender Begleitbakterien das Gehirn des betreffenden Tieres entweder 2 Stunden in 3-proz. Karbolsäure, oder bis zu 8 Tagen in chemisch reinem Glyzerin aufgehoben und dann an weitere Kaninchen intramuskulär verimpft. Beide Verfahren genügen erfahrungsgemäß, um Bakterien abzutöten, ohne aber den Tollwuterreger nennenswert zu schädigen. Sie werden im diagnostischen Betriebe der hiesigen Wutschutzabteilung regelmäßig da verwendet, wo das Gehirn eingesandter Tierköpfe wegen vorgeschrittener Fäulnis zur Verimpfung nicht ohne weiteres verwendbar ist. So behandeltes Material toller Tiere pflegt mit gleicher Inkubation wie unvorbehandeltes Material die Krankheit auf Versuchstiere zu übertragen.

Die 1—14 Tage lange Glyzerinbehandlung wird nach dem Vorgang A. Calmettes jetzt auch zur Aufbewahrung von dem Virus-fixe-Rückenmark verwandt, das zur Schutzimpfung dienen soll, um zu vermeiden, daß etwaige Sekundärinfektionserreger von erkrankten Kaninchen auf den Menschen übertragen werden.

I. Desinfektionsversuche mit Chemikalien.

a) Formaldehyd.

Teile der betreffenden Gehirnemulsion oder deren Verdünnung werden mit gleichen Teilen 2-proz. Formaldehyds gründlich vermischt. Nach einer bestimmten Einwirkungszeit erfolgt Neutralisation des Formaldehyds durch Ammoniak in der Weise, daß auf je 5 ccm des 2-proz. Formaldehyds 0,2 ccm NH_3-Lösung (0,910 spez. Gew.) hinzugefügt werden.

Bei den Desinfektionsversuchen mit Virus fixe wirkte 1-proz. Formaldehyd auf 0,5-, 5- und 50-proz. Gehirnaufschwemmungen ein. $^1/_2$proz. Gehirnemulsion, die durch Fließpapier filtriert ist, braucht nicht immer infektiös zu sein, da von 2 Kontrolltieren nur eins an typischer Wut einging, während das andere noch 10 Monate nach der intramuskulären Impfung am Leben war. Dieses Ergebnis steht in einem gewissen Widerspruche zu den Angaben von H. Patzewitsch und E. Mirolubowa, nach denen Gehirnemulsion (Virus fixe) in einer Verdünnung von 1:100 bis 1:6000 absolut tödlich sein soll. Doch haben diese Forscher mit der noch etwas empfindlicheren subduralen Methode gearbeitet. Auf die Ergebnisse von Desinfektionsversuchen bei stark verdünnten Emulsionen lege ich daher kein Gewicht.

In 5-proz. Gehirnemulsion wird der Erreger durch 1-proz. Formaldehyd wahrscheinlich schon in 1 Minute, mit Sicherheit in 5 Minuten abgetötet.

In 50-proz. Gehirnemulsion wurde der Erreger durch 1-proz. Formaldehyd nach einer Einwirkungszeit von 5 Minuten in 2 Fällen abgetötet, in einem dritten Falle sehr stark abgeschwächt: Beweis, die lange Inkubationsdauer von 48 Tagen und der erst nach 2 Tierpassagen geglückte Nachweis der Lyssa. Eine geringe Verlängerung der Einwirkungszeit des Desinfektionsmittels würde mit großer Wahrscheinlichkeit auch hier die letzten Reste des Infektionserregers unschädlich gemacht haben. Für die ausgezeichnete Wirkung des Formaldehyds spricht auch der Umstand, daß bei der starken Konzentration der Emulsion schon eine Einwirkungszeit von 1 Minute genügt, um die Inkubationszeit um 6—12 Tage zu verlängern.

Tabelle I.
Einwirkung von 1-proz. Formaldehyd auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Formaldehyds	Ergebnis
7. Jan. 14	1/2 Proz. filtr.	15. Min.	Kan. 710 i.m.*) † nach 76 Tag. an Pneumonie
dgl.	dgl.	dgl.	„ 711 i.m. nach 10 Monaten am Leben
„	„	1 Stunde	„ 714 i.m. † nach 32 Tag. an Pneumonie
„	„	dgl.	„ 715 i.m. nach 10 Monaten am Leben
„	„	6 Stunden	„ 718 i.m. † nach 61 Tag. Sektion o. B.[1])
„	„	dgl.	„ 719 i.m. † nach 57 Tag. an Pneumonie
„	„	Kontrolle	„ 722 i.m. nach 11 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † n. 14 Tg., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 724 i.m. nach 10 Monaten am Leben
„	5 Proz.	15. Min.	„ 712 i.m. † nach 51 Tag. an Seuche
„	dgl.	dgl.	„ 713 i.m. † nach 82 Tag. an Seuche
„	„	1 Stunde	„ 716 i.m. † nach 47 Tag. an Seuche
„	„	dgl.	„ 717 i.m. † nach 6 Tag., an Pneumonie
„	„	6 Stunden	„ 720 i.m. † nach 14 Tag., Sektion o. B.[2])
„	„	dgl.	„ 721 i.m. † nach 31 Tag., Sektion o. B.
„	„	Kontrolle	„ 723 i.m. nach 11 Tag. leicht, nach 12 Tag. schwer ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 725 i.m. nach 11 Tag. leicht, nach 12 Tag. schwer ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
2. Febr. 14	5 Proz.	1 Min.	„ 790 i.m. nach 9 Monaten am Leben
dgl.	dgl.	5 Min.	„ 791 s.d. nach 9 Monaten am Leben
„	„	dgl.	„ 792 i.m. nach 9 Monaten am Leben
„	„	30 Min.	„ 782 s.d. † nach 55 Tag. an Seuche
„	„	dgl.	„ 783 i.m. † nach 50 Tag., Sektion o. B.
„	„	Kontrolle	„ 785 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 786 i.m. nach 7 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
10. Febr. 14	5 Proz.	1 Min.	„ 826 s.d. atypische Lähmungserscheinungen, † nach 10 Tag., Sektion o. B.[3])
dgl.	50 Proz.	5 Min.	„ 825 i.m. nach 18 Tag. ganz geringe Lähmungserscheinungen, † nach 48 Tag., Sektion o. B.[4])
„	5 Proz.	Kontrolle	„ 826 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
6. März 14	50 Proz.	1 Min.	„ 900 s.d. nach 11 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 14 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 901 i.m. nach 20 Tag. leicht, nach 22 Tag. schwer ataktisch, † nach 23 Tag., typische Lyssa
„	„	5 Min.	„ 911 s.d. † nach 19 Tag., Sektion o. B.
„	„	dgl.	„ 912 i.m. † nach 48 Tag., Sektion o. B.[5])
„	„	Kontrolle	„ 906 s.d. nach 5 Tag. ganz leicht, nach 7 Tag. schwer ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 904 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa

*) „i.m.“ bezw. „s.d.“ bedeuten „intramuskuläre“ bzw. „subdurale“ Verimpfung der Aufschwemmung.

1) Gehirn von Kan. 718 wird nach 24-stündiger Glyzerinbehandlung an Kan. 724 i.m. überimpft, † nach 16 Tagen an Pneumonie. (Fußnote 2—5 s. unten S. 323).

Tabelle II.
Einwirkung von 1-proz. Formaldehyd auf Straßenwut.

Datum	Verdünnung der O-Emulsion	Einwirkungsdauer des Formaldehyds	Ergebnis
4. Febr. 14	5 Proz.	5 Min.	Kan. 802 s.d. † nach 82 Tag. Gehirn hyperämisch, sonst Sektion o. B.[1]) Negri —
dgl.	dgl.	5 „	„ 803 i.m. † nach 14 Tag., Seuche, Negri —
„	„	30 „	„ 807 i.m. 27. Febr. r. Vorder- und r. Hinterfuß spastisch gelähmt, sonst munter, 2. März Status idem, † 3. März 14, Sektion o. B. Negri —[2])
„	„	Kontrolle	„ 804 s.d. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa, Negri +
9. Mai 14	50 Proz.	5 Min.	„ 114 i.m. nach 6 Monaten am Leben
dgl.	dgl.	10 „	„ 115 s.d. † nach 44 Tag., Sektion o. B., Negri —[3])
„	„	10 „	„ 116 i.m. † nach 22 Tag., Seuche, Negri —
„	„	15 „	„ 117 s.d. † nach 11 Tag., Sektion o. B., Negri —
„	„	15 „	„ 118 i.m. † nach 34 Tag., Pneumonie, Negri —[4])
„	40 Proz.	Kontrolle	„ 123 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa, Negri +
„	dgl.	„	„ 124 i.m. nach 13 Tag. leicht, nach 14 Tag. schwer ataktisch, † nach 16 Tag., typische Lyssa, Negri +

1) Gehirn von Kan. 802 wird nach 5-tägiger Glyzerinbehandlung an Kan. 89 i.m. überimpft. † nach 52 Tag. Sektion o. B. Negri —. Nach 8-tägiger Glyzerinbehandlung wird Gehirn von Kan. 89 i.m. an Kan. 311 überimpft. † nach 14 Tag. an Pneumonie, Negri —; Gehirn von Kan. 311 wird 2 Stunden der Einwirkung einer 3-proz. Karbolsäurelösung ausgesetzt und dann an Kan. 384 i.m. überimpft. † nach 11 Tag., Sektion o. B., Negri —.

2) Gehirn von Kan. 807 wird nach 2-tägiger Glyzerinbehandlung an Kan. 899 i.m. überimpft. † nach 20 Tag., Sektion o. B., Negri —. Gehirn von Kan. 899 wird nach 1-tägiger Glyzerinbehandlung an Kan. 978 i.m. überimpft. Kan. 978 nach 14 Tag. schwach ataktisch, nach 15 Tag. ataktisch, † nach 16 Tag. an Bronchitis, Negri —. Nach 3-tägiger Glyzerinbehandlung wird Gehirn von Kan. 978 an Kan. 1 i.m. überimpft. Nach 10 Tagen † an beginnender Lungenentzündung, sonst Sektion o. B. Negri —. Gehirn von Kan. 1 wird, nachdem es 2 Stunden mit einer 3-proz. Karbolsäurelösung behandelt worden ist, an Kan. 312 i.m. verimpft. Kan. 312 nach 4 Monaten noch amLeben *).

3) Gehirn von Kan. 115, das einer 2-stündigen 3-proz. Karbolsäureeinwirkung unterzogen wurde, wird an Kan. 321 i.m. überimpft. † nach 15 Tag. an Pneumonie. Negri —. Nach einer gleichen Karbolsäurebehandlung wird Gehirn von Kan. 321 i.m. an Kan. 397 verimpft. † nach 23 Tag. Sektion o. B., Negri —.

4) Gehirn von Kan. 118 wird nach 2-stündiger Karbolsäureeinwirkung (3 Proz.) an Kan. 322 verimpft. Kan. 322 nach 6 Monaten am Leben.

*) Das Ergebnis dieses Versuches könnte zunächst den Verdacht erwecken, als ob hier eine abortive Lyssa vorgelegen hätte. Dagegen spricht aber das Abreißen der Ver-

2) Gehirn von Kan. 720 wird nach 3-tägiger Glyzerinbehandlung an Kan. 765 i.m. überimpft; † nach 11 Tag. Sektion o. B. — Gehirn von Kan. 765 nach 24-stündiger Glycerinbehandlung an Kan. 898 i.m. überimpft; † nach 19 Tvg. an Pneumonie.

3) Gehirn von Kan. 826 wird nach 24-stündiger Glycerinbehandlung an die Kan. 856 und 857 s.d. überimpft; Kan. 856 † nach 36 Tag., Sektion o. B., Kan. 857 † nach 34 Tag., Sektion o. B.

4) Gehirn von Kan. 825 wird nach 24-stündiger Glyzerinbehandlung an Kan. 982 i.m. überimpft; † nach 28 Tag., Sektion o. B. — Nach 7-tägiger Glyzerinbehandlung wird Gehirn von Kan. 982 an Kan. 96 i.m. überimpft. Kan. 96 nach 8 Tag. leicht, nach 10 Tagen schwer ataktisch; † nach 11 Tag., typische Lyssa.

5) Gehirn von Kan. 912 wird nach 7-tägiger Glyzerinbehandlung an Kan. 314 i.m. überimpft. Kan. 314 nach 5 Monaten noch am Leben.

Bei den Desinfektionsversuchen mit Straßenwut wurden am 14. Febr. 1914 Kaninchengehirn (erste Passage) und am 9. Mai 1914 Hundegehirn benutzt.

In 5- und 50-proz. Gehirnemulsion vermochte 1-proz. Formaldehyd den Erreger der Straßenwut in 5 Minuten zu vernichten.

Hieraus ergibt sich die rasche und sichere Wirkung dieses Desinfiziens auf Virus fixe und Straßenwut.

b) Rohlysoform.

Zu diesen Versuchen wird 2-proz. Rohlysoform mit gleichen Teilen 10-proz. Gehirnemulsion oder Originalemulsion vermischt.

Tabelle III.
Einwirkung von 1-proz. Rohlysoform auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O-Emulsion	Einwirkungsdauer des Rohlysoforms	Ergebnis
2. Febr. 14	5 Proz.	15 Min.	Kan. 787 s.d. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 788 i.m. nach 15 Tag. ataktisch, † nach 17 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 785 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 786 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. scqwer ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lxssa
6. März 14	50 Proz.	30 Min.	„ 902 s.d. nach 7 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	1 Stunde	„ 907 s.d. nach 10 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 908 i.m. nach 15 Tag. ataktisch, † nach 17 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 904 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 906 s.d. nach 5 Tag. ganz leicht, nach 7 Tag. schwer ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa

1-proz. Rohlysoform vermag weder auf 50- noch auf 5-proz. Gehirnemulsion (Virus fixe) einen nennenswerten Einfluß auszuüben.

c) Sublimat.

Bei den Desinfektionsversuchen mit Sublimat werden Originalemulsion oder eine 10-proz. Verdünnung derselben mit gleichen Mengen 1- und 10-prom. wässeriger Sublimatlösung vermischt. Nach abgelaufener Desinfektionszeit erfolgt Neutralisation durch Schwefelammonium (0,1 ccm für je 5 ccm 1-prom. Sublimatlösung).

$^1/_2$-prom. Sublimat tötet den Lyssaerreger in einer 5-proz. Gehirnemulsion von Virus fixe in 2 Stunden ab. Nach einer Einwirkungszeit

suchsreihe. Es scheint sich hier um eine von Lyssa verschiedene Erkrankung zu handeln, die im Sommer 1914 auch bei nicht geimpften Kaninchen gelegentlich vorkam, und die sich auch im klinischen Verlauf von Lyssa wesentlich unterscheidet (abgesehen von einer akut einsetzenden spastischen, nicht ataktischen Lähmung von 1 oder 2 Extremitäten, sind alle anderen Funktionen normal erhalten. In diesem Zustande gehen die Tiere zuweilen nach einigen Tagen, manchmal erst nach Wochen oder Monaten unter erheblicher Atrophie zugrunde).

Tabelle IV.

Einwirkung von $^1/_2$-prom. Sublimat auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Sublimats	Ergebnis
2. Febr. 14	5 Proz.	5 Min.	Kan. 793 s.d. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	5 „	„ 794 i.m. nach 18 Tag. leicht, nach 21 Tag. schwer ataktisch, † nach 23 Tag., typische Lyssa
„	„	30 „	„ 780 i.m. nach 20 Tag. ataktisch, † nach 22 Tag., typische Lyssa
„	„	30 „	„ 781 s.d. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	2 Stunden	„ 795 s.d. nach 9 Monaten am Leben
„	„	Kontrolle	„ 785 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 786 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 10 Tag.. typische Lyssa

Tabelle V.

Einwirkung von 5-prom. Sublimat an Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Sublimats	Ergebnis
16. Febr. 14	50 Proz.	15 Min.	Kan. 840 s.d. nach 11 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 14 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 841 i.m. nach 37 Tag. ataktisch, † nach 39 Tag., typische Lyssa
„	„	2 Stunden	„ 846 s.d. † nach 22 Tag. an Pneumonie
„	„	dgl.	„ 847 i.m. nach 9 Monaten am Leben
„	40 Proz.	Kontrolle	„ 836 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
„	dgl.	dgl.	„ 838 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa
25. April 14	50 Proz.	30 Min.	„ 36 s.d. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
dgl.	„	dgl.	„ 37 i.m. nach 20 Tag. leicht, nach 22 Tag. schwer ataktisch, † nach 24 Tag., typische Lyssa
„	„	2 Stunden	„ 45 s.d. † nach 27 Tag., Sektion o. B.[1])
„	„	dgl.	„ 46 i.m. † nach 30 Tag. an Pneumonie[2])
„	„	Kontrolle	„ 40 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 41 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa

1) Gehirn von Kan. 45 wird nach 24-stündiger Glyzerinbehandlung an Kan. 262 i.m. überimpft. † nach 21 Tag. an Pneumonie. — Gehirn von Kan. 262 wird nach 2-tägiger Glyzerinbehandlung an Kan. 383 i.m. überimpft. † nach 6 Tag. an Seuche. — Gehirn von Kan. 383 wird nach einer 2-stündigen Karbolsäureeinwirkung an Kan. 405 i.m. überimpft. † nach 22 Tag. Sektion o. B. — Nach 4-tägiger Glyzerinbehandlung wird Gehirn von Kan. 405 an Kan. 456 i.m. verimpft. Kan. 456 nach 5 Monaten am Leben.

2) Gehirn von Kan. 46 wird nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung an Kan. 315 i.m. überimpft. Kan 315 nach 6 Monaten am Leben.

Tabelle VI. Einwirkung von 5-prom. Sublimat auf Straßenwut.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Sublimats	Ergebnis
27. Febr. 14	50 Proz.	15 Min.	Kan. 874 s.d. nach 40 Tag. ataktisch, nach 42 Tag. schwer ataktisch, † nach 44 Tag.; typische Lyssa, Negri +
dgl.	dgl.	30 „	„ 972 s.d. † nach 31 Tag. an Pneumonie, Negri —
„	„	2 Stunden	„ 879 s.d. † nach 20 Tag. an Pneumonie, Negri —
„	40 Proz.	Kontrolle	„ 869 s.d. nach 12 Tag. leicht, nach 15 Tag. schwer ataktisch, † nach 16 Tag., typische Lyssa, Negri +
„	dgl.	„	„ 871 i.m. nach 16 Tag. ataktisch, † nach 19 Tag., typische Lyssa, Negri +
9. Mai 14	50 Proz.	30 Min.	„ 107 s.d. nach 13 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., Pneumonie, Negri —. Bei Verimpfung des Materials wurden in der nächsten Passage Negrische Körperchen gefunden
dgl.	dgl.	2 Stunden	„ 120 i.m. † nach 45 Tag., Sektion o. B. Negri —[1])
„	40 Proz.	Kontrolle	„ 123 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa, Negri +
„	dgl.	„	„ 124 i.m. nach 13 Tag. leicht, nach 15 Tag. schwer ataktisch, † nach 16 Tag., typische Lyssa, Negri +

Tabelle VII. Einwirkung von 60-proz. Alkohol auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Alkohols	Ergebnis
16. Febr. 14	40 Proz.	15 Min.	Kan. 835 i.m. nach 9 Monaten am Leben
dgl.	dgl.	2 Stunden	„ 844 s.d. nach 9 Monaten am Leben
„	„	dgl.	„ 845 i.m. † nach 41 Tag. an Seuche
„	„	Kontrolle	„ 836 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 838 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa
20. März 14	„	2 Min.	„ 955 i.m. nach 16 Tag. ataktisch, † nach 22 Tag., typische Lyssa
dgl.	„	dgl.	„ 956 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	10 Min.	„ 961 i.m. † nach 95 Tag. an Seuche
„	„	„	„ 962 i.m. † nach 22 Tag. an Pneumonie
„	„	Kontrolle	„ 963 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 965 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, nach 11 Tag. gelähmt, † nach 13 Tag., typische Lyssa
28. April 14	„	1 Min.	„ 58 i.m. † nach 57 Tag. an Pneumonie[2])
dgl.	„	5 „	„ 60 i.m. † nach 48 Tag. an Pneumonie[3])
„	„	„	„ 61 i.m. † nach 128 Tag. an Pneumonie
„	„	Kontrolle	„ 62 i.m. nach 13 Tag. ataktisch, † nach 15 Tag., typische Wut
„	„	„	„ 63 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Wut

1) Gehirn von Kan. 120 wird nach 7-tägiger Glyzerinbehandlung an Kan. 310 i.m verimpft. † nach 25 Tag. an Pneumonie. Negri —.
2) Gehirn von Kan. 58 wird nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung an Kan. 316 i.m. überimpft. Kan. 316 nach 5 Monaten am Leben. 3) Nach 2-stünd. Karbolsäurebehandl. wird Gehirn von Kan. 60 an Kan. 256 i.m. überimpft. † nach 42 Tag. an Pneumon.

von 30 und sogar nur 5 Minuten macht sich zuweilen eine deutliche Verlängerung der Inkubationszeit bemerkbar.

5-prom. Sublimat vernichtet das Wutgift in einer 50-proz. Gehirnemulsion von Virus fixe bestimmt in 2 Stunden. Auch nach einer Desinfektion von 15 Minuten kann schon eine beträchtliche Verlängerung der Inkubationszeit beobachtet werden. Doch ist kein wesentlicher Unterschied zugunsten der stärkeren Sublimatkonzentration festzustellen. Hier dürften Ausfällungsvorgänge des Eiweißes durch das stärker konzentrierte Sublimat die Einwirkung des Mittels hemmen (s. Tab. VI).

Zu den beiden vorliegenden Versuchsreihen wurden Hundegehirne benutzt.

$^1/_2$-proz. Sublimat vermag das Virus in 50-proz. Gehirnemulsion in 30 Minuten deutlich abzuschwächen, jedoch seine Virulenz nicht zu vernichten. Nach einer Einwirkungszeit von 2 Stunden ist der Lyssaerreger höchstwahrscheinlich abgetötet. V. Babes hat mit Sublimat ähnliche Resultate erzielt.

d) Alkohol.

Zu den Desinfektionsversuchen mit Alkohol wurde nur Originalemulsion verwandt. Der Alkohol wirkte in 60-proz. Verdünnung. Zu 4 g Originalemulsion wurden 6 ccm Alcohol absol. hinzugefügt (s. Tab. VII).

60-proz. Alkohol übt auf eine 40-proz. Gehirnemulsion von Virus

Tabelle VIII.

Einwirkung von 60-proz. Alkohol auf Straßenwut.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Alkohols	Ergebnis
27. Febr. 14	40 Proz.	10 Min.	Kan. 866 i.m. † nach 25 Tag., Durchfall, Negri —
dgl.	dgl.	dgl.	„ 867 i.m. nach 9 Monaten am Leben
„	„	1 Stunde	„ 878 i.m. † nach 24 Tag., Sektion o. B., Negri —
„	„	Kontrolle	„ 869 s.d. nach 12 Tag. leicht, nach 15 Tag. schwer ataktisch, † nach 16 Tag., typische Lyssa, Negri +
„	„	„	„ 871 i.m. nach 16 Tag. ataktisch, † nach 19 Tag., typische Lyssa, Negri +
9. Mai 14	„	1 Min.	„ 101 i.m. † nach 96 Tag., Sektion o. B., Negri —
dgl.	„	dgl.	„ 102 i.m. † nach 40 Tag., Pneumonie, Negri —[1])
„	„	5 Min.	„ 103 i.m. † nach 38 Tag., Sektion o. B., Negri —
„	„	„	„ 104 i.m. nach 6 Monaten am Leben
„	„	10 Min.	„ 106 i.m. † nach 38 Tag., Pneumonie, Negri —[2])
„	„	Kontrolle	„ 123 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa, Negri +
„	„	„	„ 124 i.m. nach 13 Tag. leicht, nach 15 Tag. schwer ataktisch, † nach 16 Tag., typische Lyssa, Negri +

1) Gehirn von Kan. 192 wird nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung an Kan. 261 i.m. überimpft. † nach 31 Tag., Durchfall, Pneumonie, Negri —. Nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung wird Gehirn von Kan. 261 an 381 i.m. überimpft. † nach 26 Tag., Sektion o. B., Negri —.

2) Gehirn von Kan. 106 wird nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung an Kan. 313 i.m. überimpft. Kan. 313 nach 6 Monaten am Leben.

fixe eine ausgezeichnete abtötende Wirkung aus. Nach einer Einwirkungszeit von 5 Minuten ist der Lyssaerreger vollständig abgetötet, nach 2 Minuten bereits abgeschwächt.

Soweit aus diesen Reihen verallgemeinert werden darf, wirkt 60-proz. Alkohol auf Straßenwut intensiver als auf Virus fixe. In einem Versuche war schon nach 1 Minute die Desinfektion eines lyssakranken Hundehirns in 40-proz. Aufschwemmung beendet.

e) Seifenkresol.

Bei Virus fixe wirkte das Seifenkresol in 1-proz., bei Straßenwut in 5-proz. Lösung.

Tabelle IX.
Einwirkung von 5-proz. Seifenkresol auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Seifenkresols	Ergebnis
16. Febr. 14	50 Proz.	15 Min.	Kan. 832 i.m. † nach 115 Tag. an Seuche
dgl.	dgl.	2 Stunden	„ 842 s.d. nach 9 Monaten am Leben
„	„	dgl.	„ 843 i.m. † nach 42 Tag. an Pneumonie
„	„	Kontrolle	„ 837 i.m. nach 13 Tag. leicht, nach 15 Tag. schwer ataktisch, † nach 17 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 838 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa
10. März 14	50 Proz.	1 Min.	„ 920 i.m. nach 15 Tag. ataktisch, nsch 17 Tag. gelähmt, † nach 18 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	Kontrolle	„ 915 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa

Tabelle X.
Einwirkung von 2½-proz. Seifenkresol auf Straßenwut.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Seifenkresols	Ergebnis
27. Febr. 14	50 Proz.	15 Min.	Kan. 865 i.m. nach 9 Monaten am Leben
dgl.	dgl.	2 Stunden	„ 881 i.m. nach 24 Tag., Sektion o. B., Negri —
„	„	dgl.	„ 882 i.m. † nach 28 Tag., an Pneumonie, Negri —
„	40 Proz.	Kontrolle	„ 869 s.d. nach 12 Tag. leicht, nach 15 Tag. schwer ataktisch, † nach 16 Tag., typische Lyssa, Negri +
„	dgl.	„	„ 871 i.m. nach 16 Tag. ataktisch, † nach 19 Tag., typische Lyssa, Negri +
9. Mai 14	50 Proz.	15 Min.	„ 109 i.m. † nach 40 Tag., Pneumonie, Negri —[1])
dgl.	dgl.	30 „	„ 111 i.m. † nach 33 Tag., Durchfall, Negri —
„	„	dgl.	„ 112 i.m. † nach 20 Tag., Pneumonie, Negri —[2])
„	40 Proz.	Kontrolle	„ 123 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa, Negri +
„	dgl.	„	„ 124 i.m. nach 13 Tag. leicht, nach 15 Tag. schwer ataktisch, † nach 16 Tag., typische Lyssa, Negri +

1) Gehirn von Kan. 109 wird nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung an Kan. 396 i.m. überimpft. † nach 25 Tag., Sektion o. B., Negri —.

2) Gehirn von Kan. 112 wird nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung an Kan. 189 i.m. überimpft. † nach 46 Tag., Sektion o. B., Negri —.

4 g Originalemulsion (Virus fixe) werden mit 4 ccm 10-proz. Seifenkresollösung gründlich vermischt. Nach bestimmten Zeiten wird Material entnommen und sofort verimpft. Für die Versuche mit Straßenwut werden Hundegehirne benutzt.

5-proz. Seifenkresol tötet bei Virus fixe den Lyssaerreger in einer 50-proz. Gehirnemulsion in 15 Minuten ab.

Auch gegenüber Straßenwut zeigt Seifenkresol ausgezeichnete desinfizierende Eigenschaften. Eine 2½-proz. Seifenkresollösung hebt die Virulenz einer 50-proz. Gehirnemulsion in höchstens 15 Minuten auf.

f) Phobrol.

Phobrol = 50-proz. Lösung von Chlor Kresol in rizinolsaurem Kalium.

Tabelle XI.
Einwirkung von 1-proz. Phobrol auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O. Emulsion	Einwirkungsdauer des Phobrols	Ergebnis
5. März 14	50 Proz.	5 Min.	Kan. 896 s.d. nach 11 Tag. leicht, nach 14 Tag. schwer ataktisch, † nach 16 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 897 i.m. nach 30 Tag. leicht, nach 33 Tag. schwer ataktisch, † nach 35 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 890 s.d. nach 6 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 891 i.m. nach 16 Tag. ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa
6. März 14	„	1 Stunde	„ 909 s.d. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	1½ Stunde	„ 910 s.d. nach 9 Tag ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 904 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 906 s.d. nach 5 Tag. ganz leicht, nach 7 Tag. schwer ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa

Tabelle XII.
Einwirkung von 2½-proz. Phobrol auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Phebrols	Ergebnis
4. Juni 14	50 Proz.	15 Min.	Kan. 203 i.m. nach 15 Tag. ataktisch, † nach 17 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	30 Min.	„ 206 i.m. nach 19 Tag. leicht, nach 22 Tag. schwer ataktisch. Die Erscheinungen gingen vollkommen zurück. Aus scheinbar voller Gesundheit plötzlich Tod am 72. Tage. Sektion o. B.
„	„	Kontrolle	„ 198 i.m. nach 10 Tag. ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 199 i.m. nach 10 Tag. ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa

1-proz. Phobrol ist ohne Wirkung auf den Lyssaerreger. 2½-proz. Phobrol scheint das Virus nach einer Einwirkungszeit von 15—30 Minuten etwas abzuschwächen.

g) Wasserstoffsuperoxyd.

Die Desinfektionsversuche mit Wasserstoffsuperoxyd wurden in folgender Weise ausgeführt: 2 g Originalemulsion (Virus fixe) mit 4 ccm

H_2O_2 (Lösung von Kahlbaum-Berlin mit 30 Gew.-proz.), das 30 Minuten hindurch mit Kohlensäure angesäuert ist, gründlich gemischt. Schon nach einigen Minuten ergibt die Prüfung mit Jodkaliumkleisterpapier, daß kein freier Sauerstoff mehr vorhanden ist. Unter steter Kontrolle mit diesem Reagenz erfolgt daher von Zeit zu Zeit tropfenweiser Zusatz von H_2O_2, und zwar nach 5 Minuten 2 ccm H_2O_2, nach 30 Minuten 4 ccm H_2O_2, nach 60 Minuten 7 ccm H_2O_2. Nach den festgesetzten Zeiten wird der letzte Ueberschuß an H_2O_2 durch 1—2 Tropfen Hepin zerstört. Das Gemisch wird dann unverzüglich zur Impfung benutzt.

Tabelle XIII. Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion zu Beginn	Verdünnung der O.-Emulsion am Ende	Einwirkungsdauer des Wasserstoffsuperoxyds	Ergebnis
20. März 14	33,3 Proz.	25 Proz.	5 Min.	Kan. 959 s.d. nach 8 Tag. ataktisch, nach 9 Tag. gelähmt, † nach 10 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	„ 960 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, nach 10 Tag. gelähmt, † nach 12 Tag., typische Lyssa
„	„	20 Proz.	30 Min.	„ 953 s.d. nach 10 Tag. ataktisch, nach 11 Tag. gelähmt, † nach 12 Tag., typische Lyssa
„	„	15,38 Proz.	1 Stunde	„ 957 s.d. nach 8 Tag. ataktisch, nach 9 Tag. gelähmt, † nach 12 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	dgl.	„ 958 i.m. nach 10 Tag. ataktisch, nach 11 Tag. gelähmt, † nach 12 Tag., typische Lyssa
„	40 Proz.		Kontrolle	„ 963 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	dgl.		„	„ 965 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, nach 11 Tag. gelähmt, † nach 13 Tag., typische Lyssa

Danach ist Wasserstoffsuperoxyd auf den Lyssaerreger ohne Wirkung

h) Chinosol.

Es wurden vermischt 1-proz. bzw. 4-proz. Chinosollösungen mit Originalemulsion (Virus fixe).

Tabelle XIV. Einwirkung von ½-proz. Chinosol auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.Emulsion	Einwirkungsdauer des Chinosols	Ergebnis
14. März 14	50 Proz.	5 Min.	Kan. 931 s.d. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 932 i.m. nach 10 Tag. leicht, nach 12 Tag. schwer ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
„	„	30 Min.	„ 935 s.d. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 936 i.m. nach 24 Tag. leicht, nach 26 Tag. schwer ataktisch, † nach 28 Tag., typische Lyssa
„	„	2 Stunden	„ 941 s.d. nach 8 Tag. leicht, nach 10 Tag. schwer ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 942 i.m. nach 10 Tag. leicht, nach 12 Tag. schwer ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa

Tabelle XV.
Einwirkung von 2-proz. Chinosol auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Chinosols	Ergebnis
22. April 14	50 Proz.	30 Min.	Kan. 17 s.d. nach 10 Tag. ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 18 i.m. nach 62 Tag. leicht, nach 64 Tag. schwer ataktisch, † nach 66 Tag., typische Lyssa
„	„	2 Stunden	„ 26 s.d. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 27 i.m. nach 54 Tag. leicht, nach 56 Tag. schwer ataktisch, † nach 58 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 21 s.d. nach 6 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 23 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa

Chinosol tötet selbst in 2-proz. Konzentration den Erreger der Lyssa nicht ab.

i) Salzsäure.

Originalemulsion von Virus fixe wird mit gleichen Teilen 2-proz. oder 0,5-proz. Verdünnungen reiner Salzsäure gemischt. Nach Ablauf der in Aussicht genommenen Desinfektionszeit erfolgt Neutralisation durch Zusatz der entsprechenden Menge Kalilauge und unmittelbar danach die Verimpfung.

Tabelle XVI.
Einwirkung von 1-proz. Salzsäure auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion zu Beginn	Verdünnung der O.-Emulsion b. d. Impfung	Einwirkungsdauer der Salzsäure	Ergebnis
25. April 14	50 Proz.	33,3 Proz.	10 Min.	Kan. 35 i.m. † nach 56 Tag., Sektion o. B., Weiterverimpfung ergibt in der 2. Passage Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	1 Stunde	„ 44 i.m. † nach 54 Tag., Pneumonie, Weiterverimpfung ergibt in der 2. Passage Lyssa
„	50 Proz.		Kontrolle	„ 40 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	dgl.		„	„ 41 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa

Danach ist Salzsäure auf den Lyssaerreger schwach wirksam. 1-proz. Salzsäure ruft nach einer Einwirkungszeit von 10 Minuten bis zu 1 Stunde eine deutliche Abschwächung des Virus hervor. $^1/_4$-proz. Salzsäure ist weniger wirksam, denn die Versuchstiere sind mit Ausnahme von Kan. 212, das nach 6 Monaten noch am Leben war, nach verhältnismäßig kurzer Inkubationszeit an Wut eingegangen. Eine sichere Desinfektion ist nach meinen Versuchen durch 1-proz. HCl selbst in 1 Stunde nicht zu erzielen. Die andersartigen Ergebnisse von A. Marie und Umberte Cano dürften sich durch die Verwendung höherer Verdünnungen des Virus durch diese Forscher erklären.

Tabelle XVII.

Einwirkung von $^1/_4$-proz. Salzsäure auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion zu Beginn	b. d. Impfung	Einwirkungsdauer der Salzsäure	Ergebnis
5. Juni 14	50 Proz.	33,3 Proz.	10 Min.	Kan. 213 i.m. nach 16 Tag. ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	„ 214 i.m. nach 16 Tag. ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa
„	„	„	1 Stunde	„ 211 i.m. † nach 15 Tag. Sektion o. B. Weiterverimpfung ergibt in der 1. Passage Lyssa
„	„	„	dgl.	„ 212 i.m. nach 6 Monaten am Leben
„	50 Proz.		Kontrolle	„ 224 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa
„	dgl.		„	„ 225 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa

j) Jod.

Zur Anwendung gelangen Jodjodnatrium sowie 10-proz. Jodtinktur und Originalemulsion von Virus fixe. Nach abgelaufener Desinfektionszeit wurde jedesmal das Jod durch Zusatz der entsprechenden Menge Natriumthiosulfat neutralisiert, unter Kontrolle mit Stärkekleisterpapier. Unmittelbar danach erfolgte die Verimpfung des Materials.

Tabelle XVIII.

Einwirkung von 5-proz. Jodjodnatrium (50-proz.) auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion b. d. Desinfektion	b. d. Impfung	Einwirkungsdauer des Jodjodnatriums	Ergebnis
5. Juni 14	50 Proz.	49,02 Proz.	10 Min.	Kan. 215 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 17 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	1 Stunde	„ 222 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 17 Tag., typische Lyssa
„	50 Proz.		Kontrolle	„ 223 i.m. nach 12 Tag. ataktisch, † nach 14 Tag., typische Lyssa
„	dgl.		„	„ 224 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa

Tabelle XIX.

Einwirkung von 5-proz. Jodtinktur auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion b. d. Desinfektion	b. d. Impfung	Einwirkungsdauer des Jodjodnatriums	Ergebnis
5. Juni 14	50 Proz.	34,88 Proz.	10 Min.	Kan. 218 i.m. nach 11 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 14 Tag., typische Lyssa
„	50 Proz.		Kontrolle	„ 223 i.m. nach 12 Tag. ataktisch, † nach 14 Tag., typische Lyssa

Jod (Jodjodnatrium, Jodtinktur) greift den Lyssaerreger nicht an.

k) Kaliumpermanganat.

4-proz. und 1-proz. frisch bereitete $KMnO_4$-Lösungen werden mit entsprechend gleichen Mengen Originalemulsion von Virus fixe vermischt.

Tabelle XX.

Einwirkung von 2-proz. Kaliumpermanganat auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer der $KMnO^4$-Lösung	Ergebnis
25. April 14	50 Proz.	10 Min.	Kan. 30 i.m. nach 55 Tag. leicht, nach 57 Tag. schwer ataktisch, † nach 59 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 31 i.m. † nach 20 Tag., Durchfall
„	„	1 Stunde	„ 39 i.m. † nach 116 Tag., keine Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 40 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 41 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa

Tabelle XXI.

Einwirkung von 0,5-proz. Kaliumpermanganat auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer der $KMnO_4$ Lösung	Ergebnis
5. Juni 14	50 Proz.	10 Min.	Kan. 209 i.m. nach 15 Tag. leicht, nach 17 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	1 Stunde	„ 220 i.m. nach 16 Tag. ataktisch, nach 17 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 224 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 225 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa

2-proz. Kaliumpermanganatlösung tötet den Lyssaerreger in einer 50-proz. Gehirnemulsion nach einer Einwirkungszeit von 1 Stunde ab. Nach 10 Minuten findet bereits eine deutliche Abschwächung des Virus statt.

5-prom. Kaliumpermanganatlösung erweist sich bei 1-stündiger Desinfektionszeit als unwirksam.

Die nun zu besprechenden Farbstoffversuche wurden zunächst im Dunkeln angesetzt. Daran schlossen sich Untersuchungen über die sensibilisierende Wirkung gewisser Farbstoffe gegenüber den optisch wirksamen Lichtstrahlen an. Die Versuche bilden den Uebergang zu den Untersuchungen über den Einfluß physikalischer Desinfektionsmittel auf das Lyssavirus. E. Friedberger und J. Jamamoto haben ähnliche Desinfektionsversuche über den Einfluß der keimtötenden Wirkung von photodynamisch wirkenden Farbstoffen bei Sonnenlicht auf invisible Virusarten vorgenommen.

l) Methylenblau.

6 g O.-E. + 6 ccm frisch bereiteter 1-proz. Methylenblaulösung (Methylenblau medicinale Höchst) werden gründlich vermischt und im

Dunkeln aufbewahrt. Nach bestimmten Zeiten wird ein ausreichendes Quantum zur sofortigen Verimpfung dem Gemisch entnommen.

Tabelle XXII.
Einwirkung von 5-prom. Methylenblaulösung auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer der Methylenblaulösung	Ergebnis
10. März 14	50 Proz.	2 Stunden	Kan. 922 s.d. nach 9 Tag. leicht, nach 11 Tag. schwer ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 923 i.m. † nach 20 Tag., Sektion o. B., Weiterverimpfung ergab in der 1. und 2. Passage Lyssa
11. März 14	„	24 Stunden	„ 925 s.d. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
dgl.	„	dgl.	„ 926 i.m. nach 12 Tag. leicht ataktisch, † nach 14 Tag. Durch Weiterverimpfung konnte hier der Beweis der Lyssa nicht erbracht werden
12. März 14	„	48 Stunden	„ 927 s.d. nach 11 Tag. ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
dgl.	„	dgl.	„ 928 s.d. nach 11 Tag. ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
10. März 14	„	Kontrolle	„ 915 s.d. nach 7 Tag ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa
dgl.	„	„	„ 916 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa

5-prom. Methylenblau zeigt im Einklange mit den Ergebnissen von A. Marie (angeführt nach Cano, a. a. O.) selbst nach 48-stündiger Desinfektionsdauer keine ausgesprochene Wirkung auf den Lyssaerreger.

m) Eosin.

Zum Versuche werden gleiche Teile von Originalemulsion von Virus fixe und von frisch bereiteter 2-proz. Lösung von Eosin, Extra II BA Höchst, vermischt.

Tabelle XXIII.
Einwirkung von 1-proz. Eosinlösung auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Eosins	Ergebnis
22. April 14	50 Proz.	10 Min.	Kan. 16 i.m. † nach 175 Tag., Sektion o. B., keine Lyssasymptome
dgl.	dgl.	2 Stunden	„ 25 i.m. nach 56 Tag. leicht, nach 58 Tag. schwer ataktisch, † nach 60 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 21 s.d. nach 6 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 23 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa

1-proz. Eosin greift den Lyssaerreger stark an, vermag ihn jedoch bei einer Einwirkungszeit von 2 Stunden nicht vollständig zu vernichten. Bei einer weiteren Verdünnung der Gehirnemulsion oder länger dauernden Einwirkung wären bessere Resultate zu erwarten gewesen. Die subdurale Impfung erwies sich bei vorliegenden Versuchen als unbrauchbar, da das Eosin auf das Gehirn örtlich stark giftig wirkte.

n) Kristallviolett.

Zum Versuche wurde Originalemulsion von Virus fixe mit gleichen Teilen frisch bereiteter 2-proz. Lösung von Kristallviolett B Höchst gemischt.

Tabelle XXIV.
Einwirkung von 1-proz. Kristallviolettlösung auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Kristallvioletts	Ergebnis
22. April 14	50 Proz.	10 Min.	Kan. 20 i.m. nach 13 Tag. ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	2 Stunden	„ 28 s.d. nach 27 Tag. ataktisch, † nach 47 Tag., Sektion o. B.[1])
„	„	Kontrolle	„ 21 s.d. nach 6 Tag. ataktisch, † nach 8 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ 23 i.m. nach 8 Tag. ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa

Bei 2-stündiger Einwirkungsdauer scheint 1-proz. Kristallviolettlösung das Virus abzuschwächen. Kan. 28 war nach 27 Tag. deutlich lyssakrank. Die Lyssa dürfte dann wohl in ein latentes, aber symptomloses Stadium übergegangen sein, das nach weiteren 20 Tagen mit dem Tode endete. Weitere Ueberimpfungsversuche wiesen Lyssa nach.

o) Aesculin.

3 g O.-E. + 3 ccm 1-prom. Aesculinlösung wurden gründlich vermischt und 1 Stunde im Dunkeln aufbewahrt. Es erfolgte dann sofortige Impfung. In einer zweiten Versuchsserie wirkte direktes Sonnenlicht ein: 3 g O.-E. + 3 ccm 1-prom. Aesculinlösung werden in ein Reagensglas von 0,5 cm Durchmesser gebracht und an einem hellen Sommervormittage bei unbewölktem Himmel im Freien 5, 20, 60 Minuten der Einwirkung der Sonnenstrahlen ausgesetzt und dabei alle $^{5}/_{4}$, 5, 15 Minuten um 90° gedreht. Am Orte der Bestrahlung zeigt das Thermometer Schwankungen zwischen 37° und 54° C.

Tabelle XXV.
Einwirkung von $^{1}/_{2}$-prom. Aesculin im Dunkein auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Aesculins	Ergebnis
28. April 14	50 Proz.	1 Stunde	Kan. 56 i.m. nach 10 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 57 i.m. nach 10 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 62 i.m. nach 13 Tag. ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
„	„	„	„ i.m. 63 nach 9 Tag., ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa

1) Gehirn von Kan. 28 wird nach 4-tägiger Glyzerinbehandlung an Kan. 235 i.m. überimpft. † nach 10 Tag., Pneumonie. Gehirn von Kan. 235 wird nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung an Kan. 290 i.m. überimpft. † nach 11 Tag., Coccidien, beginnende Pneumonie. Gehirn von Kan. 290 wird nach 2-stündiger Karbolsäurebehandlung an Kan. 332 überimpft. Kan. 332 nach 23. Tag leicht, nach 25 Tag. schwer ataktisch, † nach 27 Tag., typische Lyssa.

Tabelle XXVI.
Einwirkung von 1/2 prom. Aesculin in direktem Sonnenlicht auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer von Aesculin + Sonnenstrahlen	Ergebnis
16. Juli 14	50 Proz.	5 Min.	Kan. 366 i.m. nach 12 Tag. leicht, nach 14 Tag. schwer ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	20 Min.	„ 370 i.m. nach 10 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
„	„	1 Stunde	„ 378 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 17 Tag. schwer ataktisch, † nach 19 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 379 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 17 Tag. schwer ataktisch, † nach 19 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 372 i.m. nach 9 Tag leicht, nach 11 Tag. schwer ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa

1/2-prom. Aesculin ist selbst nach einer Einwirkungszeit von 1 Stunde für den Lyssaerreger noch unschädlich. Ebenso vermag auch 1/2-prom. Aesculin im Verein mit Sonnenstrahlen keine nennenswerte Schwächung des Virus hervorzurufen.

p) Fluoreszein.

Mit 10-prom. Fluoreszeinlösung werden gleichzeitig dieselben Desinfektionsversuche angestellt wie mit 10-prom. Aesculinlösung.

Tabelle XXVII.
Einwirkung von 1/2-prom. Fluoreszein im Dunkeln auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Fluoreszeins	Ergebnis
28. April 14	50 Proz.	1 Stunde	Kan. 54 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 55 i.m. nach 7 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 10 Tag., typische Lyssa
„	40 Proz.	Kontrolle	„ 62 i.m. nach 13 Tag. ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
„	dgl.	„	„ 63 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa

1/2-prom. Fluoreszein im Dunkeln wie im hellen Sonnenlicht übt selbst nach einer Einwirkungszeit von 1 Stunde keinen deutlichen Einfluß auf die Virulenz des Lyssaerregers aus.

II. Desinfektionsversuche mit physikalischen Mitteln.

a) Sonnenstrahlen.

Dieser Versuch sollte als Kontrolle zu den zuvor beschriebenen Aesculin- und Fluoreszeinversuchen dienen. Je 6 ccm 50-proz. Virus fixe-Emulsion wurden in 4 Reagenzgläser von 8 cm Länge und 0,5 cm lichter Weite gebracht und der Einwirkung direkten Sonnenlichtes an einem hellen, wolkenlosen Sommervormittage im Freien ausgesetzt. Die

Tabelle XXVIII.
Einwirkung von $^1/_2$-prom. Fluoreszein in direktem Sonnenlicht auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer von Fluoreszein + Sonnenstrahlen	Ergebnis
16. März 14	50 Proz.	5 Min.	Kan. 358 i.m. nach 10 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	dgl.	„ 359 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa
„	„	20 Min.	„ 360 i.m. nach 10 Tag. leicht, nach 12 Tag. schwer ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 361 i.m. nach 10 Tag. leicht, nach 13 Tag. schwer ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
„	„	1 Stunde	„ 368 i.m. nach 14 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 18 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 369 i.m. nach 16 Tag. leicht, nach 17 Tag. schwer ataktisch, † nach 19 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 372 i.m. nach 9 Tag. leicht, nach 11 Tag. schwer ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa

Röhrchen wurden zwecks gleichmäßiger Bestrahlung der ganzen Flüssigkeit in 5, 20, 60, 120 Minuten nach je $^5/_4$, 5, 15, 15 Minuten 4- bezw.

Tabelle XXIX.
Einwirkung von Sonnenstrahlen auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer der Sonnenstrahlen	Ergebnis
16. Juli 14	50 Proz.	5 Min.	Kan. 363 i.m. nach 18 Tag. leicht, nach 19 Tag. deutlich ataktisch, † nach 85 Tag., Sektion o. B.
dgl.	dgl.	20 Min.	„ 364 i.m. nach 15 Tag. leicht, nach 16 Tag. schwer ataktisch, † nach 17 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 365 i.m. nach 13 Tag. ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
„	„	60 Min.	„ 375 i.m. nach 7 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 376 i.m. nach 8 Tag. leicht, nach 10 Tag. schwer ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa
„	„	120 Min.	„ 380 i.m. nach 7 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
„	„	dgl.	„ 381 i.m. nach 7 Tag. leicht, nach 9 Tag. schwer ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa
„	„	Kontrolle	„ 372 i.m. nach 9 Tag. leicht, nach 11 Tag. schwer ataktisch, † nach 12 Tag., typische Lyssa

8mal um 90° gedreht. Bei dem vierten Röhrchen bescheint die Sonne 2mal je 15 Minuten dieselbe Fläche. Am Orte der Bestrahlung zeigt das Thermometer Schwankungen zwischen 37° und 54° C.

Bei obiger Versuchsanordnung üben die Sonnenstrahlen keine Wirkung auf das Virus fixe aus. Für die Beurteilung der einschlägigen Versuchsergebnisse wichtig ist der chronische Verlauf der Infektion bei Kan. 363, das gerade die am kürzesten belichtete Virusemulsion erhalten hatte.

b) Strahlen der elektrischen Bogenlampe.

6 ccm 50-proz. Emulsion von Virus fixe werden in einem Reagenzglase von etwa 8 cm Länge und 0,5 cm lichter Weite den Strahlen einer kleinen Leitz schen Bogenlampe (4—5 Amp.) im Abstande von 25 cm ausgesetzt. Um eine gleichmäßige Bestrahlung aller Teile zu erzielen, wird das Röhrchen in den ersten 15 Minuten alle 2 Minuten, in den folgenden 45 Minuten alle 5 Minuten, und in der 2. Stunde alle 10 Minuten um 90° gedreht. Nach 15, 30, 60 und 120 Minuten wird Material zur sofortigen Impfung entnommen.

Die Strahlen der elektrischen Bogenlampe vermögen in vorliegender Versuchsreihe, den Lyssaerreger nicht im geringsten zu schädigen.

Tabelle XXX.
Einwirkung der Strahlen der elektrischen Bogenlampe auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer der Strahlen	Ergebnis
28. April 14	50 Proz.	15 Min.	Kan. 50 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	30 Min.	„ 51 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa
„	„	1 Stunde	„ 52 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa
„	„	2 Stunden	„ 53 s.d. nach 7 Tag. ataktisch, † nach 9 Tag., typische Lyssa
„	40 Proz.	Kontrolle	„ 62 i.m. nach 13 Tag. ataktisch, † nach 15 Tag., typische Lyssa
„	dgl.	„	„ 63 i.m. nach 9 Tag. ataktisch, † nach 11 Tag., typische Lyssa

Tabelle XXXI.
Einwirkung des Austrocknens auf Virus fixe.

Datum	Verdünnung der O.-Emulsion	Einwirkungsdauer des Austrocknens	Ergebnis
8. Jan. 14	ca. 50 Proz.	24 Stunden	Kan. 736 i.m. † nach 80 Tag., Seuche
dgl.	dgl.	dgl.	„ 737 i.m. nach 10 Monaten am Leben
7. Jan. 14	5 Proz.	Kontrolle	„ 723 i.m. nach 11 Tag. leicht, nach 12 Tag. schwer ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa
dgl.	dgl.	„	„ 725 i.m. nach 11 Tag. leicht, nach 12 Tag. schwer ataktisch, † nach 13 Tag., typische Lyssa

c) Austrocknung.

Feinste Originalemulsion wird in ca. 3 mm dicker Schicht auf einen Objektträger (7,5 × 2,5) gestrichen und über H_2SO_4 im Exsikkator bei

Zusammenfassung.

Die wesentlichen Ergebnisse der vorstehend geschilderten Versuche werden in nachstehender Tabelle zusammengefaßt.

Desinfektionsmittel	Des Virus		Des Desinfektionsmittels		Ergebnis
	Art	Konzentration	Konzentration	Wirkungsdauer	
Formaldehyd	Virus fixe	5 Proz.	1 Proz.	5 Min.	Abtötung
„	dgl.	50 „	1 „	5 „	zweifelhaft
„	Straßenwut	5 „	1 „	5 „	Abtötung
„	„	50 „	1 „	5 „	„
Rohlysoform	Virus fixe	5 „	1 „	15 „	kein Einfluß
„	dgl.	50 „	1 „	1 Std.	desgl.
Sublimat	Virus fixe	5 „	0,05 „	2 Stdn.	Abtötung
„	dgl.	50 „	0,5 „	2 „	„
„	Straßenwut	50 „	0,5 „	2 „	Abtötung wahrscheinlich
Alkohol	Virus fixe	40 „	60 „	5 Min.	Abtötung
„	Straßenwut	40 „	60 „	1 „	„
Kresolseifenlösung	Virus fixe	50 „	5 „	15 „	„
„	dgl.	50 „	2,5 „	15 „	„
Phobrol	„	50 „	1 „	1½ Std.	kein Einfluß
„	„	50 „	2,5 „	30 Min.	Schwächung, keine Abtötung
Wasserstoffsuperoxyd	„	33,3 „	25,38 „	1 Std.	kein Einfluß
Chinosol	„	50 „	0,5 „	30 Min.	desgl.
„	„	50 „	2 „	2 Stdn.	„
Salzsäure	„	50 „	1 „	1 Std.	Schwächung, keine Abtötung
„	„	50 „	0,25 „	1 „	kein Einfluß
Jodjodnatrium	„	50 „	50 „	1 „	desgl.
Jodtinktur	„	50 „	5 „	10 Min.	„
Kaliumpermanganat	„	50 „	2 „	1 Std.	Abtötung
dgl.	„	50 „	0,5 „	1 „	kein Einfluß
Methylenblau	„	50 „	0,5 „	2 Tage	desgl.
Eosin	„	50 „	1 „	2 Stdn.	„
Kristallviolett	„	50 „	1 „	2 „	„
Aesculin im Dunkeln	„	50 „	0,5 Prom.	1 Std.	„
Aesculin + direktes Sonnenlicht	„	50 „	0,5 „	1 „	„
Fluoreszein im Dunkeln	„	50 „	0,5 „	1 „	„
Fluoreszein + direktes Sonnenlicht	„	50 „	0,5 „	1 „	„
Direktes Sonnenlicht	„	50 „	—	2 Stdn.	
Elektrisches Bogenlicht	„	50 „	—	2 „	„
Austrocknung	„	100 „	—	24 „	Abtötung

25° C 24 Stunden getrocknet, dann für wenige Minuten in physiologischer NaCl-Lösung wieder aufgeweicht. Danach wird das Material mit sterilem Messer abgeschabt, im Glasmörser mit so viel physiologischer Kochsalzlösung verrieben, daß eine 50-proz. Aufschwemmung des ursprünglichen Materials entsteht. Diese Aufschwemmung wird sofort verimpft.

Das angegebene Austrocknungsverfahren genügt bei einer Einwirkungsdauer von 24 Stunden vollkommen, um den Lyssaerreger abzutöten. Dieses Resultat stimmt mit den Ergebnissen von Helmann überein.

Die vorstehenden Untersuchungen sind infolge des durch den Krieg bedingten vorzeitigen Abschlusses der Arbeit in manchen Punkten lückenhaft geblieben. Insbesondere fehlt die Feststellung der Wirkung einer Reihe wichtiger Chemikalien, der Wirkung hoher und niederer Temperaturen, erhöhten Druckes, Schüttelns und anderer physikalischer Verfahren. Auf diese Fragen soll, wenn möglich, später eingegangen werden.

Von besonderem Interesse erscheint die Feststellung der guten Wirksamkeit von Formaldehyd, Sublimat, 60-proz. Alkohol, Kresolseifenlösung und der Austrocknung. Auf der anderen Seite ist die gänzliche Unwirksamkeit von Jod, Chinosol, Lysoform, Wasserstoffsuperoxyd, Sonnenlicht und Bogenlicht von Wichtigkeit. Im Zusammenhang mit der bekannten hohen Widerstandsfähigkeit des Lyssaerregers gegen Fäulnis ist seine Resistenz gegen direktes Sonnenlicht auch praktisch bedeutungsvoll.

Literaturverzeichnis.

Babes, Virchows Arch. Bd. 110. 1887. H. 3.
Babes, V., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1910. S. 27.
— et Babes, S., Compt. rend. Soc. Biol. T. 65. 1908. p. 695.
Babes et Talasescu, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 435.
Bruchettini, Alexander, Ann. de Microgr. T. 3. 1890. No. 1.
Cano, Umberto, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 51. 1909. S. 583 f.
Cumming, James Gordon, Journ. of infect. Dis. Vol. 14. 1914. p. 33; Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 62. 1914. S. 74 u. 75.
Eisler, M. v., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 45. 1908, S. 71 f.
Evangelista, E., La Riforma med. 1891. p. 781; Centralbl. f. Bakt. Bd. 12. 1892. S. 212.
Fermi, Claudio, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 52. 1909. S. 265.
— ibid. Bd. 48. 1909. S. 537.
— ibid. Bd. 48. 1909. S. 216.
— ibid. Bd. 61. 1911. S. 494.
— ibid. Bd. 49. 1907. S. 138.
— ibid. Bd. 53. 1910. S. 171.
— ibid. Bd. 61. 1912. S. 603.
— Deutsch. med. Wochenschr. 1909. S. 1481.
— Arch Farm. sper. Vol. 11. 1911. p. 256—275.
Frantzius, E., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 21. 1897. S. 261.
— ebenda. Bd. 24. 1898. S. 971.
Friedberger, E., u. Jamamoto, J., Zeitschr. f Hyg. Bd. 76. 1914.
— u. Sachs, F., Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 1. 1909. S. 161.
Galtier, Compt. rend. de l'acad. Paris. 1888.
Helmann, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888, p. 278.
Heymann, Bruno, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 59. 1908. S. 362.
Kempner, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 45. 1910.
Koch, J., Handb. d. pathog. Mikroorg. v. Kolle u. Wassermann. Bd. 8. 1913. S. 789—895.
Konrádi, Daniel, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 68. 1913. S. 483.

Kostromin, N. E., Charkowsky med. Journ. 1909. No. 7.
Krajuschkin, W., Deutsch. med. Wochenschr. 1909. S. 831 u. f.
Kraus, A., Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34. S. 31.
London, E. S., Das Radium in der Biologie und Medizin. Leipzig (Akad. Verl. Gesellsch.).
Marie, A., Compt. rend. Soc. Biol. T. 70. 1911. No. 12.
— Compt. rend. Acad. Scienc. T. 150. No. 26.
— ibid. T. 152. 1911. p. 1514.
Mazzei, Tullio, La Riform. med. Vol. 37. 1906.
Neumann et Mironescu, Théod., Compt. rend. Soc. Biol. T. 74. 1913. p. 712.
Pasteur, ibid. T. 103. 1886 et Ann. de Méd. vét. T. 36. 1887.
Patzewitsch, H., u. Mírolubowa, E., Veterinarnoje Obosrenie. 1914. No. 9; Centralblatt f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 62. 1914. S. 74.
Pfeiffer, R., u. Prausnitz, C., Das Radium in der Mikrobiologie und Serologie. (Handb. d. Radium-Biol. u. Therap. Herausg. Lazarus. Berlin.)
Protopopoff, Centralbl. f. Bakt. Bd. 6. 1889. S. 129.
Remlinger, Compt. rend. Soc. Biol. T. 62. 1907 u. 1905. No. 1.
Repetto, R., Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 53. 1910. S. 537.
Rodet et Gallavielle, Compt. rend. Soc. Biol. T. 53. p. 1147.
— — ibid. T. 53. p. 1144.
Roux, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1887.
Salomon, Véra, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 28. 1900. S. 77.
Sawtschenko, W., Charkoff. med. Journ. Bd. 10. 1910. p. 266; Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 49. 1911. S. 185.
— Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 25. 1911. p. 492.
Sertoli, G., u. Stefanelli, P., Riv. d'Ig. et San. pubbl. 1903. No. 24.
Vallée, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 506.
Vausteenberghe, Compt. rend. Soc. Biol.; Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Ref. Bd. 35. S. 128.
Zagari, G., Giorn. intern. d. science med. 1890. p. 669; Centralbl. f. Bakt. Bd. 10. 1891. S. 615.

(G. C.)

Ueber das Wesen der Restkörper bei Malaria tropica.

(Vorläufige Mitteilung.)

[Aus dem Malarialaboratorium No. 12 in Sarajevo.]

Von Oberarzt Dr. **Leo Appel**, Laboratoriumsleiter,
und Oberarzt **Hans v. Heinrich**,
em. Assistent für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien.

Mit 2 Tafeln.

Selbst in der ausführlichsten Protozoenliteratur finden wir die „Restkörper" der Malariaparasiten gerade nur erwähnt, ohne daß ihnen in der bildlichen Darstellung oder Schilderung von Art und Vorgang ihrer Entstehung besondere Beachtung beigemessen wäre. Der regelrechte Blutbefund bei der tropischen Malaria erweckt gar nicht den Gedanken über das weitere Schicksal der mitunter so zahlreichen Gameten, da uns jedes weitere Bindeglied zwischen den jüngsten Formen, den großen und

kleinen Tropicaringen, und den erwachsenen Formen, d. i. männlichen und weiblichen Gameten, fehlt.

Die Entwickelung des Tropicaparasiten geht fast in seiner Gänze in den inneren Organen des Menschen vor sich, und ist die Beurteilung der verschiedenen Formen und Entwickelungsphasen dadurch besonders erschwert. Im Blute findet man Ringe in jugendlichsten Stadien, selten mittlere Formen, und dann spärliche Halbmonde. Die anderen Entwickelungsstadien entziehen sich meistens unserer Beobachtung, da dieselben im Knochenmark und der Milz oder in den Kapillaren von anderen inneren Organen vor sich gehen. Nur ganz selten findet man im peripheren Blute eine Teilungsform, Pigmentklumpen oder aber Formen, die bis jetzt immer schlechtweg als Restkörper angesehen wurden und für den Milzausstrich als charakteristisch galten. Besonders bei den schweren Formen der Malaria tropica erscheinen im Blute außer Ringen und Halbmonden zahlreiche Pigmentschollen. Aus den Obduktionsbefunden erfahren wir nur indirekt, aus der Pigmentation von Milz und Hirn, daß sich der Abbau der Malariaparasiten besonders in diesen Organen vollzieht. Die äußerst großen Schwankungen in der Anzahl der Tropicagameten im selben Blutquantum geben uns einen sicheren Hinweis, daß es periodisch zu einem starken und raschen Zerfall dieser Formen kommt. Wie häufig stehen wir vor der Tatsache, daß der mikroskopische Blutbefund eines Tropicakranken massenhaft Gameten, bis zu 10000 und mehr in 1 mm², aufweist, während einige Stunden, bzw. Tage darauf das Blut frei von Parasiten ist. Man kann auch gar nicht annehmen, daß es in letzterem Falle vielleicht zu einem starken Anhäufen der Parasiten in den inneren Organen, z. B. Milz, kommt, denn gewöhnlich ist zu dieser Zeit auch das Milzpunktat parasitenfrei. Hier scheint das ganze Entwickelungsstadium wie abgeschnitten zu sein, wenn nicht einmal die jüngsten Formen des Parasiten als Ringe in den Blutkörperchen aufzufinden sind. Es ist somit als sicher anzunehmen, daß es zeitweise, sei es durch die natürliche Abwehrvorrichtung des Organismus oder durch spezifisch therapeutische Mittel, neben dem der jüngeren Formen, auch zu einem starken Zerfall der Gameten kommt. Wenn auch diese geschlechtlichen Formen, für Schädigungen sowohl vom Organismus her, als auch therapeutischer Mittel, für äußerst widerstandsfähig gelten, so spricht doch das Blutbild der Tropicakranken, besonders das plötzliche Schwinden aller Formen, für diese Annahme.

Nach der heutigen Auffassung ist der Teilungsvorgang des Tropicaparasiten im menschlichen Blute ungeschlechtlich, und somit würden sämtliche gamen Formen, alle Mikro- und Makrogametozyten, nach kürzerer oder längerer Lebensdauer einen physiologischen Tod finden. Den Vorgang des Abbaues können wir im kreisenden Blute nicht beobachten. Nur selten finden wir in einem Blutausstrich Pigmentklumpen, die übrigens von zufälligen Verunreinigungen oder Farbniederschlägen im gefärbten Präparate kaum zu unterscheiden sind, oder mit Pigment gefüllte Leukozyten, als Zeichen, daß im Organismus ein starker Zerfall von Parasiten vor sich gegangen ist.

Die Ergebnisse der Milzpunktion in vivo und Milzausstriche bei obduzierten Fällen bringen in den ganzen Vorgang etwas mehr Klarheit, denn es sind hier eigene Körper zu finden, die als weitere Entwickelungs- bzw. Abbaustadien der erwachsenen Parasiten aufzufassen sind. Diese Formen sind auf Taf. I, Fig. 1—15 und Taf. II, Fig. 16 und Fig. 21—24, dargestellt. Sie stammen zum Teil aus einfachen Blutaus-

strichen, hauptsächlich aber aus Milzpunktaten, Malaria tropica-Kranker. Fig. 18—21 auf Taf. II von einem Milzausstrich eines obduzierten Falles. Diese eigentümlichen Formen bilden bei schweren Tropicaerkrankungen einen regelmäßigen Befund des Milzsaftes. In der Literatur, die uns übrigens hier nur in sehr beschränktem Maße zur Verfügung steht, finden wir über diese meistens ovoiden Protoplasmamassen, mit einem oder mehreren Pigmentkernen, wenig oder nichts Näheres erwähnt. Die Einreihung dieser Formen in den Entwickelungszyklus des Tropicaparasiten fällt zunächst recht schwer. Der Struktur nach besteht der Körper aus einem zarten, nach Giemsa blau gefärbten Plasma von fein granulierter oder maschiger Struktur, häufig von sogenannten Vakuolen durchsetzt. Die Größe schwankt von 3 bis zu 15 μ Durchmesser. Recht charakteristisch für diese Formen ist das Pigment. Es ist dicht, klumpig, scharf umschrieben, von tiefbrauner und schwarzer Farbe. Der Körper besitzt keinen Kern und kein Chromatin. In seltensten Fällen wurde auch Chromatin vorgefunden, Taf. II, Fig. 21 und 24. Am häufigsten sind die kugeligen und eiförmigen Körper zu finden, Taf. I, Fig. 1—10. Bemerkt sei hier noch, daß wir diese Formen wiederholt auch im peripheren Blute gefunden haben, besonders seitdem wir unsere Aufmerksamkeit hierauf gerichtet hatten. Auch verursachten sie früher differential-diagnostische Schwierigkeiten.

Fragen wir uns nun nach der Bedeutung dieser Formen, so dürfte als am wahrscheinlichsten folgende Erklärung gegeben werden. Nehmen wir zunächst die agame Form der Vermehrung, wobei das Protoplasma in mehrere, ungefähr 10—12 Tochterindividuen zerfällt. Jede dieser neuen Formen hat ihr Chromatin. Solange die jungen Individuen durch das Stroma des Mutterkörpers zusammengehalten werden, ihre Differenzierung aber schon so weit gediehen ist, daß jedes einzelne Individuum als solches scharf abgegrenzt erscheint, hat sich das Pigment, welches in dem früheren Stadium über die ganze Protoplasmamasse verteilt war, zu einem mehr oder weniger festen Klumpen geballt. Sobald das Stroma zerfällt und die jugendlichen Individuen frei werden, wird das Pigment mit einem Teil von Protoplasma, welcher nicht in der Bildung der Sporozoiten aufgeht, einfach als solches, als Restkörper zurückbleiben. Da indessen zur Bildung der Keimlinge beinahe die ganze Masse des Mutterkörpers notwendig ist, so dürfte der Restkörper verhältnismäßig klein ausfallen, also wahrscheinlich die kleinsten Formen, wie Fig. 5 b und 7 b auf Taf. I darstellen. Eine weitere Reihe von Restkörpern dürfte von den Gameten gebildet werden. Bei Beobachtungen des männlichen Gameten im Dunkelfeld kann man verfolgen, wie der Körper des Gameten zunächst sphärische, dann Kugelform annimmt. Das Pigment ordnet sich zuerst ringförmig an. Dann beginnen die Pigmentkörnchen sich lebhaft zu bewegen, 4—5 Mikrogameten treten aus, reißen sich einzeln von dem Mutterkörper los, und als Rest bleibt ein etwas geschrumpfter Körper zurück, welcher das gewöhnlich kugelig geballte Pigment enthält. Doflein schreibt in seinem Lehrbuch der Protozoenkunde über den Vorgang dieser Restkörperbildung folgendes: „Sind die Mikrogametozyten in den Darm einer Anophelesart gelangt, so runden sich die Halbmonde zu Sphären ab und fallen aus dem Blutkörperchen heraus, in die von der Schnake aufgesaugte Blutflüssigkeit. Es werden nur wenige, 4, 6—7 Kerne gebildet, welche sich an die Oberfläche begeben und sich dort mit einer sehr geringen Protoplasmahülle umgeben. Sie strecken sich samt derselben sehr stark in die Länge und werden zu

fadenförmigen beweglichen Mikrogameten. Die Mikrogameten lösen sich von dem relativ großen Restkörper ab, welcher, das Pigment enthaltend, zurückbleibt, und schwimmen lebhaft in der Umgebung umher, ohne jedoch Geißeln zu besitzen.“ Da zur Bildung der Mikrogameten nur ein kleinster Teil des Sphärenplasmas notwendig ist, so bleibt natürlicherweise ein erheblicher Teil der ursprünglichen Masse mit dem Pigment als Restkörper zurück, und als diese dürften wir die Formen mittlerer Größe, Taf. I, Fig. 3, 5 a, Taf. II, Fig. 22 u. 23, ansehen. Nach dem massenhaften Auftreten der verschiedenen Restkörper im Blute der Malariakranken muß man mit aller Bestimmtheit annehmen, daß das Ausschwärmen von Mikrogameten auch im Blute und den inneren Organen des malariakranken Menschen vor sich geht. Nahm man bisher an, daß nur der Reiz der Kälte, wie er im Darm der Anophelen, beim Uebertritt des Blutes vom Warmblüter in den Kaltblüter stattfindet, die Ausschwärmung von Mikrogameten auslöst, so muß man nach diesen Befunden annehmen, daß der Reifungsprozeß, wenn auch vielleicht langsamer, im Blute des Warmblüters vor sich gehen kann.

Was ist nun das Schicksal der Makrogameten im Blute des Warmblüters? Da wären logischerweise zunächst zweierlei Möglichkeiten in Erwägung zu ziehen: erstens das Zugrundegehen der Mikrogametozyten und zweitens die Bildung von weiteren Entwickelungsformen mit oder ohne vorhergehende Befruchtung.

Betrachten wir zunächst die regressive Metamorphose. Die Restkörperbildung hier, über die übrigens nur Vermutungen ausgesprochen werden können, geht aus dem Makrogametozyten hervor. Da es, wie schon erwähnt, nach der allgemeinen Auffassung gar nicht zu einer Befruchtung der weiblichen Gameten im Warmblüter kommt, so dürften diese, in degenerierter Form, als Endstadien den Restkörper bilden. Als solche wären anzusehen Fig. 1, 2, 4, 6, 8 auf Taf. I. Es sind große, bis 15 μ Durchmesser erreichende, Protoplasmamassen, welche meistens sehr blaß gefärbt sind. Das Chromatin fehlt, und das Pigment ist zu einem oder mehreren, dichten, festen Klumpen geballt.

Ueber die Bildung von weiteren Entwickelungsformen, wie solche in der parthenogenetischen Weiterentwickelung des Makrogametozyten bei Malaria tertiana von Schaudinn nachgewiesen wurde, sind wir bei der Malaria tropica nur auf Vermutungen angewiesen. Wohl spricht vieles dafür, daß es auch hier zur Bildung von Dauerformen kommt, besonders wenn schädliche Einflüsse den Parasiten treffen. Viele Autoren vertreten auch die Auffassung einer amphigonischen Weiterentwickelung mit Bildung von Dauerformen bei allen 3 Species der Malaria, um den Mechanismus des Rezidivs, welches sich ja auf Jahre hinaus hinziehen kann, ungezwungen zu erklären. Als Dauerformen müssen auch die Zwischenstadien, zwischen Makrogametozyten und der neu einsetzenden Schizogonie, wie sie Schaudinn bei Malaria tertiana bespricht, aufgefaßt werden. Wohl haben wir in den Entwickelungszyklen anderer Blutparasiten und Protozoenarten Analoga genug, um solche Bildungen von Dauerformen bei Malaria tropcia nicht von vornherein als unmöglich abweisen zu müssen. So bildet Trypanosoma Brucei Kent, bei Einfluß von Schädigungen, Kugelformen mit nackter und auch solche ohne Geißel, welche vielfach als Dauerstadien bezeichnet worden sind. Doflein schreibt hierüber: „Sie nähern sich in Charakter oft echten Zysten, sind vollkommen geißel- und bewegungslos, sehr klein (2—4 μ), zeigen aber deutlich Kern und Blepharoblast. Im abgekugelten Zustand sind



Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. E. Giltsch, Jena.



Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. E. Giltsch, Jena.

sie noch vermehrungsfähig und zeigen Zwei- und Mehrfachteilung. Morphologisch stellen sie durchaus eine Ueberleitung zu den intracellulären Stadien von Schizotrypanum und den Leishmanien dar. Sie sind gelegentlich oder regelmäßig bei allen Trypanosomenarten beobachtet worden, wie sie denn auch charakteristische Vorkommnisse bei Herpetomonas sind. Offenbar stellen diese ‚Dauerstadien' eine Anpassung an wenig günstige Lebensverhältnisse dar. Daher treten sie im nahrungsleeren Insektendarm, in alten Kulturen und in Tieren mit starken Widerstandskräften gegen die Infektion auf."

Weiter ist bei Flagellaten, Ciliaten, Amöben und Rhizopoden die Bildung echter Zysten nachgewiesen worden. Diese können dann schädigenden Einflüssen selbst jahrelang widerstehen.

Bei Haemoproteus Danilewskii var. tinnunculi kommt es im Blute des Falken, also des Warmblüters zur Bildung des Ookineten, wobei das Pigment mit einem Restkörper ausgestoßen wird. Welche Anhaltspunkte diese Vorgänge bei den angeführten Protozoenarten für die Entwickelung bei Malaria tropica geben können, und inwieweit diese zur Erklärung der von uns beobachteten Formen herangezogen werden können, soll nur versuchsweise unternommen werden, und müssen weitere Forschungen endgültige Klarheit darüber bringen.

Kommt es bei Malaria tropica im menschlichen Organismus zu einer Befruchtung des Makrogameten, mithin zur Bildung einer echten Zygote, so wird das Pigment aus den großen Protoplasmamassen ausgestoßen werden, analog wie bei Haemoproteus, und wir hätten dann als solche die großen pigmentlosen Körper, wie Fig. 14 auf Taf. I darstellt, anzusehen. Die Färbung bei diesen ist ziemlich ungleichmäßig, bald ist das Protoplasma stärker, bald schwächer färbbar. Immerhin stößt die Deutung dieser Formen auf recht große Schwierigkeiten. Logischerweise, und nach der beschriebenen Bildung der Restkörper, nach der agamen Teilung und der Bildung von Mikrogameten, kann diese nur dem Makrogametozyten zugesprochen werden. Als „Restkörper" diesen aufzufassen, ist auch vielleicht nicht ganz zutreffend, da es schwer anzunehmen ist, daß ein solcher die Ausgangsform an Masse übertreffen könnte. Eine Erklärung wäre nur so möglich, daß beim Zerfall des Protoplasmas dieses gewissermaßen im Lösungsmedium aufquelle. Hier sei noch erwähnt, daß an der Bildung der Restkörper möglicherweise auch die Leukozyten teilnehmen, und zwar könnte man sich den Vorgang so vorstellen, daß die phagozytierten und unverdaulichen Rückstände der Parasiten mit einem Protoplasmarest des Leukozyten sich von diesem abschnüren oder ausgestoßen werden.

Endlich die 2 letzten Abbildungen, Fig. 21 und Fig. 24a u. b auf Taf. II. Fig. 21 auf Taf. II zeigt eine ziemlich unregelmäßig, scharf begrenzte, nach Giemsa schön blau gefärbte Protoplasmamasse. In der Mitte derselben ist ein lichter, kreisrunder Hof, der in seinem Zentrum das Chromatin in reichlicher Menge enthält. Das Pigment ist in einem dichten, geballten Klumpen angeordnet. Fig. 24 b auf Taf. II stellt dasselbe Bild, nur in kleineren Dimensionen dar. Das Pigment ist ganz am Rande, dicht geballt, scheinbar knapp vor dem Austritte. Fig. 24 auf Taf. II ist ein scharf umschriebener, blau gefärbter Protoplasmaring, ganz ohne Pigment, und mit leuchtend rotem, zentralem Chromatin. Diese Formen sind äußerst selten und wurden von uns nur in ganz geringer Zahl beobachtet. Einmal glaubten wir sogar eine Teilung des Chromatins innerhalb des Ringes beobachtet

zu haben; leider war dieses Präparat nicht tadellos gefärbt, so daß dasselbe zu genaueren Untersuchungen nicht verwendbar war. Handelt es sich hier um wahre Enzystierung oder ist es eine andere Bildungsart von Dauerformen? Klarheit hierüber müssen weitere Beobachtungen schaffen. Jedenfalls deutet der Chromatinreichtum dieser Körper darauf, daß sie bei der Vermehrung und Entwickelung des Tropicaparasiten eine hervorragende Rolle spielen müssen und somit eine weitere Lebens-, vielleicht eine Dauerform darstellen.

Was die diagnostische, bzw. prognostische Bedeutung dieser Körper anbelangt, so wäre hierüber noch folgendes auszuführen: Die Tatsache, daß die Restkörper im peripheren Blute nur bei den schwersten Tropicaerkrankungen auftreten, und ebenso das besonders zahlreiche Vorkommen im Milzpunktate bei diesen ließe, bei diesbezüglich positivem Ergebnisse der Blut- bezw. Milzpunktatuntersuchung, die Krankheit für prognostisch ungünstig erscheinen.

Da die angeführten Formen bisher allein bei Malaria tropica beobachtet und gefunden wurden, so ließe sich aus diesen allein, beim Fehlen der gewohnten Gameten und Ringe im Blutpräparate, die Diagnose auf Malaria tropica mit Sicherheit stellen. Die Untersuchungen, die wir bisher in dieser Richtung bei Malaria tertiana und quartana angestellt haben, ergaben stets ein negatives Resultat, doch beziehen sich diese auf zu wenig Fälle, um hierüber zu einem abschließenden Urteil zu kommen.

Wenn wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammenfassen, so finden wir die Restkörper nur bei Malaria tropica und da auch nur in gewissen Stadien der Krankheit; denn nicht in jedem Milzpunktate sind Restkörper zu finden. Im peripheren Blute kommen diese nur in den allerschwersten Fällen vor. Ferner müssen wir wenigstens 4 verschiedene Formen dieser Restkörper annehmen, und zwar:

1) den Restkörper der agamen Teilung, einen großen, dicht geballten Pigmentklumpen mit sehr kleinem Protoplasmaanhang;

2) als Restkörper der männlichen Form wäre vielleicht jene anzusprechen mit verhältnismäßig großem Protoplasmarest, der jedoch niemals die Größe eines roten Blutkörperchen erreicht, mit mehr oder weniger fein verteiltem Pigment, je nach dem Entwickelungsstadium; vor dem Zerfall des Protoplasmas bildet das Pigment mehrere in Ringform angeordnete, kleinere Klümpchen;

3) die regressiven Formen des Makrogameten; als solche wären eventuell die großen ovoiden Formen mit 1 oder 2 Pigmentklumpen, in den späteren Stadien ohne Pigmenteinschluß, anzusehen; und

4) endlich Körper, deren Endstadium ein Protoplasmaring mit zentralem Chromatin ist, und durch die diesen Chromatingehalt am wahrscheinlichsten als Dauerstadien aufzufassen sind. (G. C.)

Die keimfreie Herstellung und Aufbewahrung von Impfstoffen, insbesondere von Blutimpfstoffen.

Von Stabsarzt Prof. Dr. **B. Möllers**, z. Zt. im Felde.

Aus den Erfahrungen der bakteriologischen Untersuchungsstellen wissen wir, daß die keimfreie Aufbewahrung von eiweißhaltigen Lösungen, wie Menschen- oder Rinderserum, Ascitesflüssigkeit usw., mit besonderen Schwierigkeiten verknüpft ist. Das bei anderen Flüssigkeiten bewährte Sterilisierverfahren durch Erhitzen auf 100° läßt sich bei diesen Lösungen nicht durchführen, da das Eiweiß bereits bei Temperaturen zwischen 60 und 70° gerinnt.

Die keimfreie Gewinnung obiger Eiweißlösungen durch sterile Entnahme beim Menschen oder Tier ist zwar theoretisch möglich, stößt aber praktisch oft auf Schwierigkeiten, so daß man im allgemeinen bei länger aufzuhebenden Lösungen zur Sicherheit eine nachträgliche Entkeimung vornimmt.

Bei dem einfachsten Entkeimungsverfahren, der sog. fraktionierten Sterilisierung, gehen die meisten vegetativen Formen der Keime durch die Erwärmung auf 60° C zugrunde, während die später aus den Sporen etwa neu auswachsenden Keime durch das mehrmals wiederholte Erhitzen allmählich abgetötet werden sollen. Die Unvollkommenheit dieses Entkeimungsverfahrens liegt darin, daß manche besonders widerstandsfähige Keime und Sporen erst bei höheren Wärmegraden sicher abgetötet werden.

Eine Entkeimung von eiweißhaltigen Flüssigkeiten kann auch durch Filtration mittels keimdichter Bakterienfilter (Chamberland-Kerzen, Berkefeld-, Kieselgurfilter) erfolgen. Diesem Verfahren haftet jedoch der Mangel an, daß manche Flüssigkeiten nur schwer und langsam die Filtermasse passieren, daß dadurch vielleicht auch andere erwünschte Bestandteile der Eiweißlösung, insbesondere bei Impfstoffen, zurückgehalten werden, und daß bei häufiger Benutzung der Tonfilter mit allmählich auftretender Brüchigkeit, bzw. Durchlässigkeit der Filtermasse gerechnet werden muß.

In den bakteriologischen Untersuchungsstellen wird zur Aufbewahrung von flüssigen Blutseren oder Ascitesflüssigkeit meistens so verfahren, daß man diese in Flaschen abfüllt, mit 1—2 Proz. Chloroform versetzt, gut durchschüttelt und fest mit Gummistopfen verschließt. Das Chloroform muß allerdings monatelang einwirken, wenn man eine sicher keimfreie Flüssigkeit erhalten will. Die Haltbarkeit der Lösungen wird erhöht, wenn man nach dem Chloroformzusatz unter Luftabschluß fraktioniert sterilisiert. Vor der endgültigen Verwendung wird das Chloroform, das bei 61° siedet, durch vorsichtige Erwärmung im Brutschrank unter Watteverschluß wieder entfernt. Gegen widerstandsfähige Sporen ist aber auch das Chloroform machtlos.

Eine stärker desinfizierende Wirkung als das Chloroform hat der Aether, welcher schon bei 30° siedet und deshalb auch leichter durch

nachträgliche Verdunstung wieder auszutreiben ist. Zur Konservierung von Blutseren eignet sich der Aether aber deshalb nicht, weil er die Eiweißstoffe und Fette des Serums chemisch verändert, wobei eine dicke, gelbliche Trübung entsteht.

Während die vorstehend geschilderten Entkeimungsverfahren in erster Linie den Zweck verfolgen, eine anfangs vielleicht nicht sterile, eiweißhaltige Flüssigkeit keimfrei zu machen, verlangen wir von einem einwandfreien, zur Einspritzung beim Menschen bestimmten Impfstoff, daß er nicht nur bei der Herstellung keimfrei gemacht ist, sondern auch keimfrei bleibt und noch nach monatelanger Aufbewahrung auf etwa zufällig hineingeratene Keime abtötend wirkt.

Die keimfreie Erhaltung eines Impfstoffes geschieht am einfachsten durch den nachträglichen Zusatz von chemischen Desinfektionsmitteln. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, daß manche Desinfektionsmittel zwar zunächst die Keime scheinbar abtöten, daß diese aber später, zumal bei hoher Außentemperatur und eiweißreichem Nährboden, sich allmählich wieder erholen und dann zur Vermehrung kommen können.

Von einem idealen Konservierungsmittel müssen wir verlangen,

1) daß der Impfstoff durch den Zusatz keine Schädigung in immunisatorischer oder therapeutischer Hinsicht erleidet,

2) daß das beim Menschen zur Einspritzung kommende Konservierungsmittel in den in Betracht kommenden Mengen keine chemische Schädigung des menschlichen Gewebes verursacht,

3) daß der Impfstoff selbst nach längerem Transport oder bei Aufbewahrung unter hohen Außentemperaturen, z. B. in den Tropenländern, stets keimfrei bleibt.

Bei den meisten unserer bräuchlichen Heilsera (Tetanus-, Diphtherieantitoxin) sowie Impfstoffe (Typhus-, Choleraimpfstoff usw.) ist die Konservierungsfrage in völlig zufriedenstellender Weise durch den vorgeschriebenen Zusatz von 0,5 Proz. Acid. carbol. liquef. gelöst. Der Phenolzusatz darf, um eine chemische Veränderung an der Berührungsstelle zu vermeiden und eine gleichmäßige Verteilung des Karbols in der gesamten Flüssigkeit zu erzielen, nicht in konzentrierter Form, sondern nur in 5-proz. Lösung erfolgen.

Die so behandelten Sera und Impfstoffe bleiben, wie uns die Friedens- und Kriegserfahrungen mannigfach bewiesen haben, viele Monate lang keimfrei, ohne daß auch bei ungünstigen Transport- oder Aufbewahrungsverhältnissen ein nachträgliches Auswachsen von Keimen zu befürchten wäre. Unter mehreren tausend Impfstoffflaschen verschiedener Herkunft, die 6—10 Monate bei tropischen Temperaturen aufbewahrt waren, haben wir in unserer bakteriologischen Untersuchungsstelle nicht ein einziges Mal bei der Sterilitätsprobe Keime feststellen können.

Der Phenolzusatz hat sich als Konservierungsverfahren bei flüssigen Blutseren sowie bei den einfach zusammengesetzten Impfstoffen bewährt, welche durch Aufschwemmen der abgetöteten Reinkulturen in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt werden (z. B. Typhus- und Choleraimpfstoff). Während des jetzigen Krieges hat sich aber das Bedürfnis herausgestellt, auch gegen solche Infektionskrankheiten Schutzimpfungen zu versuchen, deren Erreger wir noch nicht kennen und bei denen wir daher auch aus Reinkulturen keine Impfstoffe darstellen können. Bei manchen Krankheiten wissen wir nur, daß das Blut zu bestimmten Zeiten, meistens auf der Höhe des Fiebers, ansteckungsfähig ist und somit dann die spezifischen Krankheitskeime enthalten muß.

Will man in solchen Fällen eine aktive Immunisierung mit abgeschwächtem Virus nach dem Beispiel von anderen Infektionskrankheiten vornehmen, so bleibt nichts anderes übrig, als das Blut, das wir als den Träger der Infektionskeime erkannt haben, selbst als Ausgangspunkt des Impfstoffes zu verwenden.

Für die Praxis der Impfstoffherstellung gibt es kaum ein schwieriger zu behandelndes Material, als das Blut des Menschen. Welche Gesichtspunkte bei der Herstellung eines Blutimpfstoffes zu berücksichtigen sind, und wie ein solcher Impfstoff selbst monatelang keimfrei aufbewahrt werden kann, soll im nachstehenden auf Grund eigener, im Felde angestellter Versuche kurz dargelegt werden:

Den Ausgangspunkt für die Herstellung des Blutimpfstoffes bildet der kranke Mensch in dem Krankheitsstadium, in dem sein Blut infektiös ist, d. h. in dem es möglich ist, durch Verimpfung des Krankenblutes auf einen anderen, gesunden Menschen oder auf geeignete Versuchstiere die Krankheit auf diese experimentell zu übertragen.

Zunächst müssen wir uns vergewissern, daß der erkrankte Mensch nicht an anderen Komplikationen der ursprünglichen Infektionskrankheit, wie Sepsis, oder an Konstitutionskrankheiten (Lues, Tuberkulose und dgl.) leidet. Hierbei kann die Blutgallekultur, Wassermannsche-Reaktion und besonders die genaue klinische Untersuchung zur Klärung herangezogen werden. Daß die eigentliche Blutentnahme am zweckmäßigsten aus der Armvene, nur unter strengster Beachtung der Asepsis, in einwandfreien Räumen mit sterilen Instrumenten und Glasgefäßen erfolgen darf, versteht sich von selbst.

Handelt es sich um die Gewinnung eines Heilserums, z. B. Rekonvaleszentenserums, oder nehmen wir an, daß das Krankheitsvirus hauptsächlich im Blutserum des Erkrankten enthalten ist, so lassen wir in der bei der Blutentnahme an Tieren üblichen Weise das Blut im Meßzylinder absitzen, trennen Blutserum vom Blutkuchen, filtrieren das Serum durch Bakterienfilter, oder nehmen eine fraktionierte Sterilisierung vor und konservieren dann das Serum durch Zusatz von 0,5 Proz. Phenol.

Erheblich größer sind die Schwierigkeiten, wenn es sich nicht darum handelt, das Blutserum allein zu gewinnen, sondern auch das in den Blutkörperchen, insbesondere den Leukozyten, angenommene Krankheitsvirus. Aus dem vom Serum abgetrennten Blutkuchen allein läßt sich technisch ein brauchbarer Impfstoff nicht herstellen; auch würden dadurch die etwa im Serum vorhandenen, immunisierenden Substanzen dem Impfstoff verloren gehen. Ebenso scheiterten auch Versuche zur isolierten Gewinnung der immunisatorisch besonders wertvollen weißen Blutkörperchen an im Felde nicht zu überwindenden technischen Schwierigkeiten, obwohl versucht wurde, die Gewinnung des Blutes durch Zusatz von Kal. citr.-Lösung hintanzuhalten.

Wenn man das im Blute des Erkrankten enthaltene Virus zum Zwecke der aktiven Immunisierung vollständig ausnutzen will, so bleibt nur übrig, das gesamte Blut, einschließlich der Blutkörperchen und des Serums, als Impfstoff zu verwenden. Für die Bekämpfung infektiöser Krankheiten der Tiere kommen naturgemäß die gleichen Gesichtspunkte in Betracht, wie bei menschlichen Infektionskrankheiten.

Da das Blut nach dem Verlassen des Körpers gerinnt, muß es, um flüssig zu bleiben, sofort durch kräftiges Schütteln in sterilen Glasflaschen, die zu etwa $^1/_6$ des Inhalts mit Glasperlen gefüllt sind, defibriniert werden.

Zur Beseitigung der beim Schütteln abgeschiedenen, feinen Fibrinflocken, welche bei der Einspritzung leicht die Impfkanülen verstopfen, wird das defibrinierte Blut durch ein vierfach zusammengelegtes, steriles Gazefilter in ein neues Gefäß gegossen. Will man aus den Blutproben von mehreren Kranken eine größere Menge eines möglichst polyvalenten Impfstoffes herstellen, so kann das gleiche Filter zum Durchgießen sämtlicher Blutproben in das Sammelgefäß dienen.

Zur Abtötung der im Blute vorhandenen, zunächst noch lebensfähigen Infektionskeime darf das Blut, da es bei etwa 65–70° C gerinnt, nur bis auf 60° erhitzt werden. Nach unseren bisherigen Erfahrungen reicht dieser Wärmegrad aus, um die weitaus meisten pathogenen Krankheitskeime, insbesondere auch die Spirochaeta pallida, nach halbstündiger Einwirkung abzutöten, so daß der Rückschluß gerechtfertigt erscheint, daß auch das im Krankenblute enthaltene, noch unbekannte Virus bei dieser Temperatur abgetötet wird. Um eine gleichmäßige Erwärmung des Krankenblutes in allen seinen Teilen sicherzustellen, empfiehlt es sich, den Impfstoff vorher in Reagenzgläser mit je 5 ccm Inhalt umzufüllen, diese dann mittels einer Lötlampe zuzuschmelzen und die zugeschmolzenen Impfstoffampullen in einem doppelten Wasserbade so unterzubringen, daß jedes Röhrchen während einer halben Stunde ringsum von warmem Wasser von genau 60° Temperatur umgeben ist.

Hat man sich nach beendeter Erhitzung durch eine aërobe und anaërobe Sterilitätsprobe davon überzeugt, daß ein so hergestellter Impfstoff keine lebensfähigen Keime mehr enthält, so kann man ihn unbedenklich sofort am Orte der Herstellung zur Immunisierung von gesunden Menschen verwenden.

Leider hat sich aber unsere anfängliche Hoffnung, daß der einmal steril befundene und in Ampullen eingeschmolzene Blutimpfstoff bei sachgemäßer Aufbewahrung längere Zeit steril bleibt, in der Praxis nicht bestätigt. Oeffnet man einige Tage später eine neue Ampulle, zumal nachdem man durch 24-stündiges Belassen im Brutschrank den anfangs abgeschwächten Keimen in dem guten Blutnährboden die Gelegenheit geboten hat, sich wieder zu erholen, so sieht man dann bisweilen bei einer erneuten Sterilitätsprobe Keime auswachsen. Die alsdann zunächst einmal, dann an 2 aufeinander folgenden Tagen wiederholte $^1/_2$-stündige Erwärmung des Impfstoffes auf 60° hatte eine erhebliche Eindickung und schwerere Resorbierbarkeit des Blutes zur Folge, ohne daß es dadurch immer möglich war, eine dauernde Keimfreiheit des Blutimpfstoffes herzustellen.

Die bei obigen Impfungen gemachten ungünstigen Erfahrungen führten zu weiteren Versuchen, den Blutimpfstoff durch Zusatz eines Konservierungsmittels keimfrei und haltbar zu machen. Zunächst versuchten wir daher den bei der Konservierung der Blutsera und anderen Impfstoffe bestens bewährten Zusatz von 0,5 Proz. Phenol. Das mit 0,4 bis 0,5 Proz. Phenol versetzte Blut erstarrt jedoch bei der Erwärmung auf 60° innerhalb weniger Minuten zu einer festen Masse; bei einer Außentemperatur von etwa 30°, wie sie im Sommer vorkommen kann, tritt die Erstarrung nach etwa 24 Stunden ein. In der Wärme tritt im Blute bei 0,3 Proz. Phenolzusatz eine feine, flockenartige Gerinnung des Blutes ein, während das mit geringeren Mengen (0,1—0,2 Proz.) versetzte Blut dickflüssig und gallertartig wird. Praktisch herstellbar ist ein Blutimpfstoff mit 0,1—0,2 Proz. Phenolzusatz, wenn man das Blut im Verhältnis 4 : 1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Dieser karbolisierte

Blutimpfstoff macht jedoch unter der Haut schwer resorbierbare Infiltrationen und gewährt selbst dann noch keine absolute Keimfreiheit, wenn man den Impfstoff mit 0,2 Proz. Karbolzusatz an 3 aufeinander folgenden Tagen der fraktionierten Sterilisierung auf 60° ausgesetzt hat.

Nach diesen wenig günstigen Erfahrungen wurden die Versuche, den Blutimpfstoff durch Karbolisieren haltbar zu machen, wieder aufgegeben und andere Desinfektionsmittel ausgeprobt.

Als praktisch nicht verwendbar erwiesen sich, wie auch kaum anders zu erwarten war, Jod, Chlor, Silbernitrat und Wasserstoffsuperoxyd, da diese Mittel teils erhebliche chemische Umsetzungen des Blutes hervorrufen, teils in den praktisch in Betracht kommenden Mengen keine keimtötende Wirkung erzielten; dagegen bewährte sich uns als ein überaus wertvolles Konservierungsmittel für Blutimpfstoffe das Formaldehyd. solut. in der 40-proz. Handelsware des Formalins.

Formalin ist in Friedenszeiten ein beliebtes Konservierungsmittel für Milch, da es schon in 0,2-prom. Verdünnung die Entwickelung der Milchbakterien kräftig hemmt, ohne den Geschmack der Milch in erheblicher Weise zu beeinträchtigen. Formalinmilch wurde sogar für die Säuglingsernährung warm empfohlen als Vorbeugungsmittel gegen eine Tuberkuloseinfektion der Kinder durch den Genuß von Milch perlsüchtiger Kühe.

Ueber die keimtötende Wirkung des Formalins in Blutlösungen gibt der nachstehend geschilderte Laboratoriumsversuch Anskunft:

In 9 Reagenzgläser wurden je 4 ccm defibrinierten Blutes eingefüllt und sodann jedem Röhrchen je 1 Tropfen einer Aufschwemmung von lebenden Coli-Bazillen zugesetzt. Darauf erhalten die ersten 8 Röhrchen einen Zusatz von je 1 ccm fallender Dosen einer Verdünnung von Formalin in physiologischer Kochsalzlösung, beginnend mit 10 Proz. Formalin bis herunter auf 0,05 Proz., während das 9. Röhrchen als Kontrolle 1 ccm Kochsalzlösung ohne Formalin erhält. In jedem der 8 ersten Röhrchen befanden sich nun 5 ccm der Blutformalinmischung in fallenden Konzentrationen, so daß der Formalingehalt des 1. Röhrchens 2 Proz., der des 8. Röhrchen 0,01 Proz. betrug. Von den einzelnen Röhrchen, die, durch Wattestopfen verschlossen, bei Zimmertemperatur

Versuch über die Desinfektionswirkung von Formalin in Blutlösungen.

Röhrchen No.	Zusatz zu 4 ccm Blut von 1 ccm ?-proz. Formalinlösung	Proz.-Gehalt der Blutlösung an Formalin	Sterilitätsproben durch Verimpfung auf Schrägagar nach … Einwirkung							
			1/2 Std.	5 Std.	24 Std.	3 Tagen	4 Tagen	6 Tagen	8 Tagen	10 Tagen
1	10-proz.	2-proz.	—	—	—	—	—	—	—	—
2	5 „	1 „	—	—	—	—	—	—	—	—
3	2,5 „	0,5 „	+	—	—	—	—	—	—	—
4	1 „	0,2 „	+	+	—	—	—	—	—	—
5	0,5 „	0,1 „	+	+	—	—	—	—	—	+
6	0,25 „	0,05 „	++	++	+	—	—	+	+	+
7	0,1 „	0,02 „	++	++	++	+	+	+	+	+
8	0,05 „	0,01 „	++	++	++	++	++	++	++	++
9	Kontrolle	0-proz.	++	++	++	++	++	++	++	++

aufbewahrt wurden, wurde nach bestimmten Zeiträumen je eine Oese zur Sterilitätsprobe auf Agarröhrchen verimpft.

Ueber den Ausfall der Sterilitätsproben gibt vorstehende Tabelle Auskunft. Nach 3-tägiger Einwirkung reichte eine 0,05-proz. Formalinlösung bereits zur Abtötung von Coli-Bazillen aus. Das nach 6—10 Tagen erfolgende allmähliche Ansteigen der Sterilitätsgrenze ist wohl durch die allmähliche Verdunstung des Formalins durch den Watteverschluß und die entsprechende Verminderung des tatsächlichen Formalingehaltes zu erklären.

Besonders interessant ist bei obiger Versuchsanordnung das Ergebnis der nach 30-stündiger Formalineinwirkung vorgenommenen 1/2-stündigen Erhitzung aller 9 Röhrchen auf 60°. Bei der alsdann vorgenommenen Verimpfung der Proben auf Agarröhrchen blieben während der nachfolgenden 24 Stunden alle beimpften Röhrchen unbewachsen. 48 Stunden nach der Erhitzung hatten sich jedoch die Coli-Bazillen in den 3 letzten Röhrchen (No. 7, 8 und 9) nach vorherigem 1-tägigen Aufenthalt im Brutschrank so weit erholt, daß nunmehr die Sterilitätsprobe in diesen Röhrchen negativ ausfiel, zunächst bis zur Verdünnung von 0,02 Proz., später bis 0,05 Proz. Formalin.

Nach dem günstigen Ausfall dieses Vorversuches wurden in größerem Umfange Versuche mit der Herstellung von formalinisierten Blutimpfstoffen vorgenommen, um über die beim Menschen zweckmäßigste Art der Dosierung und die Dauer der Haltbarkeit dieses Impfstoffes Erfahrungen zu sammeln. Als praktisch zuverlässigste Dosierung zeigte sich die Herstellung des Blutimpfstoffes mit 0,2-proz. Formalingehalt, indem 1 ccm einer 1-proz. Formalin-Kochsalzlösung zu 4 ccm defibrinierten Krankenbluts zugesetzt wird. Dieser Impfstoff wird in zugeschmolzenen Ampullen hergestellt, nach Bedarf noch 1/2 Stunde auf 60° erwärmt und dann im Eisschrank, vor Licht und Wärme geschützt, aufbewahrt.

Der Impfstoff ist in diesem Zustande monatelang haltbar und transportierbar. Nach 4 Monaten und später geöffnete Ampullen erwiesen sich bei der Sterilitätsprobe stets keimfrei.

Ob durch den Formalinzusatz eine Schädigung der immunisatorischen Eigenschaften eines Impfstoffes eintritt, wird für jede einzelne in Betracht kommende Krankheit erst auf Grund größerer Erfahrungen festgestellt werden können. Daß man Bakterienaufschwemmungen mit 1 Proz. Formalinzusatz lange Zeit hindurch zu Agglutinationsversuchen verwenden kann, wissen wir aus der Praxis der bakteriologischen Untersuchungsstellen. Mikroskopisch bleiben die roten Blutkörperchen durch den Formalinzusatz in ihrer Struktur unverändert, während nach der 1/2-stündigen Erhitzung des Blutes auf 60° Hämolyse auftritt.

Die subkutane Einspritzung des Formalin-Blutimpfstoffes hat bisher, selbst bei Dosen bis 4 ccm auf einer Stelle bei mehreren hundert Einspritzungen, weder nennenswerte Infiltrationen, noch Abszeßbildung oder örtliche Reaktionserscheinungen beim Menschen hervorgerufen, so daß dieses Konservierungsverfahren für Blutimpfstoffe durchaus geeignet erscheint. Ein weiterer Vorzug des Formalinzusatzes liegt darin, daß das Blut dünnflüssig bleibt, so daß man zur Impfung die dünnsten Kanülen verwenden kann.

Versuche mit weiteren Desinfektionsmitteln sind im Gange, über die später berichtet werden soll.

Zusammenfassung.

1) Zur keimfreien Aufbewahrung von Blutseren (Antitoxinen, Rekonvaleszentenseren) sowie von Impfstoffen, die aus Aufschwemmungen von abgetöteten Bakterienreinkulturen in physiologischer Kochsalzlösung bestehen, ist der Zusatz von 0,5 Proz. Phenol das beste Konservierungsmittel.

2) Impfstoff aus dem Vollblut von erkrankten Menschen oder Tieren wird durch Zusatz von 0,2 Proz. Formalin zuverlässig keimfrei und monatelang haltbar gemacht. (G.C.)

Einige Versuche über Drigalski-Agar.

[Aus dem Bakteriologisch-serologischen Untersuchungsamt Altona (Vorstand Oberarzt Dr. J. Zeißler).]

Von Prof. Dr. **Gustav Gaßner**, Braunschweig.

Ueber Vorzüge und Nachteile des allbekannten Drigalski-Agars ist bereits so viel geschrieben, daß es überflüssig erscheinen muß, dieser großen Zahl von Nachprüfungen noch eine weitere hinzuzufügen. Eine solche Nachprüfung des Drigalski-Agars ist auch nicht der Zweck der folgenden Ausführungen, vielmehr handelt es sich um die Wiedergabe einiger Versuche mit dem ausgesprochenen Zweck, bestimmte Verbesserungsmöglichkeiten des seinerzeit von Drigalski und Conradi[1]) vorgeschlagenen Nährbodens auf ihre Zweckmäßigkeit hin zu prüfen.

v. Drigalski und Conradi empfehlen für ihren Nährboden auf 2 l schwach lackmusalkalischen Nähragars einen Zusatz von 260 ccm Lackmuslösung nach Kubel und Tiemann. In den ersten Versuchen wurde der Frage näher getreten, ob dieser Farbzusatz den optimalen Wert darstellt. Zunächst wurde festgestellt, ob und bei welcher Konzentration Lackmuslösung das Wachstum der pathogenen Keime schädlich zu beeinflussen imstande ist. Die käufliche Kubel-Tiemannsche Lackmuslösung wurde teils in der üblichen Verwendung, teils nach Eindickung auf dem Wasserbade auf die Hälfte, bzw. den 4. Teil des ursprünglichen Volumens in verschiedenen Mengen zugesetzt, so daß die verschiedenen Schalen 1) die von v. Drigalski und Conradi vorgeschlagene, 2) die 1,5-fache, 3) die 2-fache, 4) die 3-fache und 5) die 4-fache Lackmuskonzentration gegenüber dem gewöhnlichen Drigalski-Agar aufwiesen. Erst bei der 4-fachen Konzentration war eine gewisse

1) v. Drigalski u. Conradi, Ueber ein Verfahren zum Nachweis von Typhusbazillen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. S. 283.)

Hemmung des Bakterienwachstums zu beobachten, so daß einer mäßigen Steigerung des Lackmusgehaltes in dem von v. Drigalski empfohlenen Nährboden von diesem Gesichtspunkte aus nichts im Wege steht.

Weitere Versuche ergaben nämlich, daß das Farbenbild des Drigalski-Agars durch eine gewisse Steigerung des Lackmusgehaltes verbessert wird. Und zwar zeigte sich eine Steigerung auf das 1,5—2-fache als optimal; darüber hinauszugehen empfiehlt sich deshalb nicht, weil einerseits die Platten in der Durchsicht zu violett erscheinen, und andererseits bei Verwendung nicht eingedickter Lackmuslösung, infolge der zugesetzten größeren Menge dieser Lösung, die Konsistenz des Agars leidet. Dementsprechend wurde im Untersuchungsamt Altona der seinerzeit zu den laufenden Stuhluntersuchungen verwendete Drigalski-Agar mit bestem Erfolg in der Weise angesetzt, daß auf 2 l schwach lackmusalkalischen Nähragars, statt der vorgeschriebenen 260, nunmehr 400 ccm Lackmuslösung + Milchzucker zugesetzt wurden. Im übrigen wäre es im Interesse der Konzentrationserhaltung des 3-proz. Nähragars noch besser, an Stelle der 400 ccm Kubel-Tiemannscher Lackmuslösung 200 ccm einer auf doppelte Konzentration eingedickten Lösung zu verwenden. —

Zur Erzielung eines optimalen Stickstoffgehaltes des Nährbodens empfehlen v. Drigalski und Conradi weiter einen Zusatz von 1 Proz. Pepton und 1 Proz. Nutrose. Von einer „großen Zahl künstlich hergestellter Eiweißpräparate“ bewährte sich am meisten „neben Peptonum siccum Witte Tropon und Nutrose. Der Zusatz von Nutrose zum Nährboden bewirkte zudem eine intensivere Blaufärbung der Typhuskolonien, welche wohl auf die Alkalialbuminatnatur des Natriumkaseïns zu beziehen ist“.

Die Frage des Eiweißzusatzes zum Nährboden wurde mittels der an anderer Stelle [1]) beschriebenen Methodik einer erneuten Prüfung unterzogen, und eine ganze Anzahl im Handel befindlicher Eiweißpräparate auf ihre Brauchbarkeit für Typhusnährböden geprüft. Um eine etwaige fördernde Wirkung des betreffenden Eiweißzusatzes möglichst eindeutig hervortreten zu lassen, wurde nicht das an sich bereits relativ N-reiche Fleischwasser, bzw. Hefewasser als Ausgangslösung gewählt, sondern der Nährboden aus einer stark verdünnten Fleisch-(Hefe-)Wasserlösung hergestellt, in der sich nachweislich bereits ein sichtlicher Eiweißmangel geltend macht, so daß jede Verbesserung des Eiweißgehaltes sich eindeutig in den Versuchsergebnissen zu erkennen geben muß. Weiter wurde nicht nur die Wachstumsintensität der auf solchem Agar ± Eiweißzusatz sich entwickelnden Kolonien festgestellt, sondern eine Verfeinerung der Untersuchungsmethodik dadurch erzielt, daß das Verhältnis von Alkalibildung aus dem N-Gehalt des Nährbodens und Säurebildung aus einer gleichzeitig zugesetzten Zuckerquelle festgestellt, und so der wirksame N-Gehalt durch einen bekannten und beliebig regulierbaren Zuckerzusatz austitriert wurde. Da Alkali- und Säurebildung im Nährboden nebeneinander verlaufen, so wird in Nährböden, die eiweißreich und zuckerarm sind, die Alkalibildung, in eiweißarmen und zuckerreichen Nährböden die Säurebildung überwiegen. Wird daher auf einem Lackmusnährboden bestimmten Zuckergehaltes eine Rotfärbung, nach

---

1) Gaßner, G., Hefewassernährböden und ihre Bewertung. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. 1917. S. 308.)

Zusatz eines bestimmten Eiweißpräparates zu dem gleichen Nährboden dagegen eine Blaufärbung beobachtet, so beweisen diese Farbenunterschiede, daß die zugesetzte Eiweißquelle in den Stoffwechselkreis der betreffenden Bakterien einbezogen, also als Nährstoff für diese Bakterien zu bewerten ist. Daß diese Methode der Austitrierung des wirksamen Eiweißgehaltes durch Vergleich von Alkali- und Säurebildung feiner ist, als der bloße Vergleich der Wachstumsunterschiede, haben die unlängst[1]) wiedergegebenen Untersuchungen über Asparagin als Stickstoffquelle für Typhusbakterien dargelegt.

In den folgenden Tabellen 1a—c sind als Beispiel der angewendeten Methodik 3 Versuchsreihen wiedergegeben, in denen 1) ein Lackmusagar ohne besondere N-Quelle, 2) derselbe Agar mit 1 Proz. Pepton und 3) mit 1 Proz. Nutrose als N-Quelle zur Untersuchung gelangten. Zur Schätzung der Wachstumsintensitäten bediente ich mich einer 5-teiligen Intensitätsskala, wobei 1 äußerst zartes, 5 äußerst üppiges Wachstum und 2—4 entsprechende Mittelwerte bedeuten; durch das Zeichen ! wird ein etwas besseres, durch das Zeichen () ein etwas schlechteres Wachstum angedeutet, als die betreffende Zahl angiebt[2]). Die gleichzeitigen Ablesungen über den jeweils beobachteten Farbenumschlag des Nährbodens haben in der rechten Hälfte der Tabellen Platz gefunden.

Tabelle 1a.

Kulturversuche auf Nährboden ohne besondere Eiweißquelle.

Nährbodenzusammensetzung: 100 ccm Hefewasser, 900 ccm Leitungswasser, 30 g Agar, 5 g NaCl } lackmusneutral

Zu je 80 ccm dieses Nährbodens 20 ccm Lackmuslösung ± Traubenzucker.

Traubenzuckerzusatz Proz.	Wachstumsintensitäten von			Farbenumschlag des Nährbodens durch		
	B. coli	Typhus	Paratyphus B	B. coli	Typhus	Paratyphus B
0	2!	1—2	2	blau	schwach blau	blau
0,01	2—3	(2)	2!	„	schwach rot	„
0,025	(3)	(2)	2	„	„ „	„
0,05	(3)	2	(3)	„	deutlich „	schwach blau
0,075	(3)	(2)	2—3	schwach blau	„ „	unverändert
0,1	(3)	(2)	2—3	Spur rot	stark „	stark rot
0,5	2—3	2	2—3	stark rot	deutlich „	„ „

Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37°

Ein Vergleich der Wachstumsintensitäten zeigt eine Verbesserung der Wachstumsbedingungen nur auf dem Peptonagar, während das Wachstumsbild der Kolonien auf Nutroseagar mit demjenigen auf Agar ohne besonderen N-Zusatz annähernd übereinstimmt. Noch schärfer, als durch den bloßen Vergleich der Wachstumsintensitäten, wird die verschiedene Wirkung eines Pepton- und Nutrosezusatzes durch die Verschiedenheit des Farbumschlages des Nährbodens charakterisiert. Ty-

1) Gaßner, G., Asparagin als Stickstoffquelle für Typhusbakterien. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80. 1917. S. 258.)

2) In bezug auf Einzelheiten der gewählten Intensitätsskala vgl. Gaßner, Hefewassernährböden und ihre Bewertung. (Ebenda. Bd. 79. 1917. S. 308.)

Tabelle 1 b.

Kulturversuche auf Nährboden mit 1 Proz. Pepton als Eiweißquelle.

Nährbodenzusammensetzung: 100 ccm Hefewasser
900 ccm Leitungswasser
30 g Agar
5 g NaCl
10 g Pepton
} lackmusneutral

Zu je 80 ccm dieses Nährbodens 20 ccm Lackmuslösung ± Traubenzucker.

Traubenzuckerzusatz Proz.	Wachstumsintensitäten von			Farbenumschlag des Nährbodens durch		
	B. coli	Typhus	Paratyphus B	B. coli	Typhus	Paratyphus B
0	(3)	2!	(3)	blau	blau	blau
0,01	3!	2!	3	„	„	„
0,025	3	2–3	3	„	„	„
0,05	3–4	2–3	3!	„	„	„
0,075	(4)	(3)	3	„	„	„
0,1	3–4	2–3	3	„	unverändert	„
0,5	3!	(3)	3	stark rot	stark rot	stark rot

Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37°

Tabelle 1 c.

Kulturversuche mit 1 Proz. Nutrose als Eiweißquelle.

Nährbodenzusammensetzung: 100 ccm Hefewasser
900 ccm Leitungswasser
30 g Agar
5 g NaCl
10 g Nutrose
} lackmusneutral

Zu je 80 ccm dieses Nährbodens 20 ccm Lackmuslösung ± Traubenzucker.

Traubenzuckerzusatz Proz.	Wachstumsintensitäten von			Farbenumschlag des Nährbodens durch		
	B. coli	Typhus	Paratyphus B	B. coli	Typhus	Paratyphus B
0	2–3	(2)	2!	blau	schwach blau	blau
0,01	2–3	(2)	2	„	Spur rot	„
0,025	2–3	2	2	„	„ „	„
0,05	2–3	2	2–3	„	schwach rot	schwach blau
0,075	(3)	2	2–3	unverändert	deutlich „	teils blau, teils rot
0,1	(3)	(2)	2–3	schwach rot	stark rot	stark rot
0,5	2–3	(2)	2–3	stark rot	„ „	„ „

Nach 24-stündiger Bebrütung bei 37°

phusbazillen z. B. bewirken auf dem gewöhnlichen Lackmusagar ohne weitere Eiweißquelle eine deutliche Rötung bereits bei einem Traubenzuckergehalt von 0,01 Proz., auf Peptonagar dagegen erst bei einer Traubenzuckerkonzentration von über 0,1 Proz., woraus folgt, daß der nutzbare Eiweißgehalt bei dem letzteren mindestens 10-fach höher ist, als bei dem ersteren. Andererseits läßt Nutroseagar keinerlei Verschiebung des Farbenbildes in dem für Peptonagar gekennzeichneten Sinne erkennen. Daraus folgt endgültig, daß bei der für Drigalski-Nährböden üblichen Art und Weise des Nutrosezusatzes eine Verbesserung des Eiweißgehaltes des Nährbodens für Typhusbazillen (und die übrigen untersuchten Bakterien) nicht besteht.

Mittels der gleichen Methodik wurden in einer Anzahl weiterer Versuche noch folgende Eiweißpräparate auf ihren Nährwert für Bakterien untersucht: Bioson, Nährstoff Heyden, Sanatogen, Somatose, Gluton,

Tropon. Wenn wir von vereinzelten, die Fehlergrenze kaum übersteigenden Beobachtungen einer sehr geringen Förderung durch Sanatogen und Gluton absehen, bewirkte keiner dieser Stoffe eine Verbesserung des Eiweißgehaltes des Nährbodens. Es dürfte das vor allem damit in Zusammenhang stehen, daß alle diese Eiweißverbindungen bei dem notwendigen Kochen des Nährbodens wieder ausfallen und dann beim Filtrieren zurückbleiben und verloren gehen. Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß der Eiweißzusatz zu den Versuchsnährböden stets so erfolgte, daß dem auf sehr schwach lackmusalkalische Reaktion eingestellten, sonst fertigen Nähragar die betreffende, in kochendem Wasser vorher gelöste Substanz zugegeben, und der Agar zur Klärung filtriert wurde.

Von allen untersuchten eiweißhaltigen Stoffen bedeutete also nur eine Zugabe von Pepton eine Verbesserung des Nährbodens; insbesondere erwies sich der von v. Drigalski und Conradi empfohlene Nutrosezusatz als überflüssig und ohne Nachteil entbehrlich.

An dritter und letzter Stelle seien im folgenden noch einige Beobachtungen und Betrachtungen über die Bedeutung des Milchzuckerzusatzes für Drigalski- und andere Nährböden zur Züchtung von Typhus- und Ruhrbazillen aus Bakteriengemischen wiedergegeben. Dieser Milchzuckerzusatz hat ja bekanntlich den Zweck, die durch Milchzuckergärungsvermögen ausgezeichneten Keime, vor allen Bacterium coli, vor den pathogenen Typhus- und Ruhrbazillen, die ein solches Gärungsvermögen nicht aufweisen, makroskopisch kenntlich zu machen; der Milchzuckerzusatz hat jedoch darüber hinaus, was bisher nicht entsprechend gewürdigt ist, noch den weiteren Erfolg, das elektive Prinzip des Nährbodens im Sinne eines Zurückdrängens des die Platten oft überwuchernden Bacterium coli zu verbessern.

Tabelle 2.

Wachstum von Bacterium coli und Typhusbazillen auf Milchzucker-Lackmusagar verschiedenen Milchzuckergehaltes.

Nährbodenzusammensetzung: 1000 ccm Fleischsaft, 30 g Agar, 5 g NaCl, 20 g Pepton } schwach lackmusalkalisch

Zu je 85 ccm obigen Nährbodens 15 ccm Lackmuslösung ± Milchzucker, 10 Minuten aufgekocht.

Milchzuckerkonzentration Proz.	Farbenumschlag des Nährbodens und Wachstumsintensitäten nach 24-stündiger Bebrütung bei 37°			Farbenumschlag des Nährbodens und Wachstumsintensitäten nach 48-stündiger Bebrütung bei 37°		
	B. coli Stamm I	B. coli Stamm II	Typhus	B. coli Stamm I	B. coli Stamm II	Typhus
0	blau 4!	blau (4)	blau 3!	blau 4—5	blau 4—5	blau 3—4
0,1	„ 4—5	„ 4—5	„ 3	„ 5	„ 4—5	„ 3—4
0,2	„ (5)	„ 4—5	„ 3!	„ 5	„ 5	„ 3—4
0,3	„ (5)	„ (5)	„ 3—4	„ 5!	„ 5!	„ 3—4
0,5	teils blau (5) teils rot (4)	teils blau (5) Spur rot 3—4	„ 3—4	„ 5 5	„ 5	„ 3!
1	rot (4)	rot 3—4	„ 3	Spur blau 5 sonst rot (4)	violett (5)	„ 3!
2	stark rot 3—4	stark rot 3!	„ 3—4	rot 3—4	rot 3!	„ 3—4
5	„ „ 3—4	„ „ 3!	„ 3!	„ 3—4	stark rot 3!	„ 3—4

In der vorstehenden Tabelle sind einige Versuche zusammengestellt, in denen dem Lackmuslaktoseagar steigende Mengen Milchzucker zugesetzt waren. Es zeigte sich, daß die maximalen Wachstumsintensitäten von Bacterium coli nur bei den niederen Milchzuckerkonzentrationen zu beobachten sind; wird die Milchzuckerkonzentration soweit gesteigert, daß die aus der Milchzuckergärung stammende Säure das aus dem Eiweiß des Nährbodens gleichzeitig gebildete Alkali überwiegt, so bewirkt die eintretende Säuerung des Nährbodens Selbsthemmung der auf ihm wachsenden Coli-Keime. Daß die Säuerung des Nährbodens die Ursache ist, zeigt der Vergleich von Farbenbild und Wachstumsintensität; der maximalen Wachstumsintensität 5 auf alkalisch bleibenden Nährböden steht das mittelmäßige Wachstum 3—4 auf Nährböden hohen Milchzuckergehaltes und dementsprechend starker Säurebildung gegenüber.

Es ist leicht einzusehen, daß die anzustrebende Selbsthemmung der Coli-Keime um so schneller und sicherer eintritt, je höher wir die Milchzuckerkonzentration wählen; daher empfiehlt es sich, aus dem elektiven Prinzip des Nährbodens heraus, diesem einen möglichst hohen Milchzuckergehalt zu geben. Der von v. Drigalski und Conradi vorgeschlagene Zusatz von weniger als 1,5 Proz. ist bei sehr eiweißreichen Nährböden nur noch dicht über der Grenze eines dauernden Ueberwiegens der Milchsäurebildung über die gleichzeitige Alkalibildung. Empfehlenswert erscheint eine Erhöhung des Milchzuckerzusatzes auf zum mindesten 2 Proz.; dem an anderer Stelle[1]) vorgeschlagenen Metachromgelb-Wasserblau-Dreifarbennährboden habe ich aus dem eben angegebenen Grunde sogar einen Milchzuckergehalt von 5 Proz. gegeben.

Das Bestreben, die störenden Coli-Keime gegenüber den nahe verwandten pathogenen Keimen zurückzudrängen, ist so alt, wie die Typhusnährböden selbst; von den alten Vorschlägen Chantemesses und Widals[2]) führt der Weg über das von Roth[3]) eingeführte Koffeïn, über das von Loeffler[4]) vorgeschlagene Malachitgrün und andere Mittel zu den unlängst von Guth[5]) entdeckten Selennährböden. Die Ansichten über den Wert all dieser Mittel sind auch heute noch recht geteilte, weil sie meist eben nicht nur Bacterium coli, sondern auch die herauszuzüchtenden Keime mehr oder minder stark hemmen. So kann es nicht überflüssig erscheinen, auf die Selbsthemmung von Bacterium coli durch Säurebildung als bisher unbewußt angewandtes und bestimmt für die pathogenen Keime unschädliches Mittel hingewiesen zu haben.

Die Selbsthemmung von Bacterium coli ist nun wohl auch einer der Gründe, warum wir es bei der Anwendung von Milchzuckeragar, der ja bei den meist üblichen Indikatoren, wie Lackmuslösung, Kongorot u. a., einen Farbenumschlag der störenden Coli-Keime, da-

---

1) Gaßner, G., Ein neuer Dreifarbennährboden zur Typhus-Ruhr-Diagnose. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80. 1917. S. 219.).

2) Chantemesse et Widal, Arch. de phys. norm. et path. 1887. No. 2.

3) Roth, E., Versuche über die Einwirkung des Trimethylxanthins auf das Bacterium typhi und coli. (Arch. f. Hyg. Bd. 49. 1904. S. 199.)

4) Loeffler, F., Der kulturelle Nachweis der Typhusbazillen in Faeces, Erde und Wasser mit Hilfe des Malachitgrüns. — Zum Nachweis und zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen mittels der Malachitgrünnährböden. (Deutsch. med. Wochenschr. 1907. S. 1581.)

5) Guth, F., Selennährböden für die elektive Züchtung von Typhusbazillen. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 77. 1916. S. 487.)

gegen nicht einen solchen der herauszuzüchtenden pathogenen Keime ermöglicht, haben bewenden lassen. Es ist durchaus nicht schwer, einen Traubenzuckerlackmusagar so zusammenzusetzen, daß Typhus- und Ruhrkeime rot, Bacterium coli aber, infolge seines stärkeren Alkalibildungsvermögens, blau wächst, daß sich also nicht Bacterium coli, sondern gerade die pathogenen Keime durch Farbenumschlag kenntlich machen; auf einem solchen Agar aber wächst Bacterium coli vollständig ungehemmt, zum großen Schaden der herauszuzüchtenden Typhus- und Ruhrkeime.

Weniger von praktischem, als mehr von wissenschaftlichem Interesse ist noch die Beobachtung, daß bei sehr eiweißarmen Nährböden ein hoher Milchzuckergehalt das Wachstum von Typhus- und Ruhrkeimen schädlich beeinflußt, obwohl diese den Milchzucker nicht anzugreifen vermögen. Auf einem Nähragar, der stark verdünntes Fleischwasser als einzige Stickstoffquelle enthält, wachsen z. B. Typhuskolonien an sich nur noch zart; ihr Wachstum wird dagegen fast vollständig unterdrückt, wenn dieser Nährboden gleichzeitig einen hohen Milchzuckergehalt (mehr als 5 Proz.) aufweist. Diese Erscheinung ist nur bei sehr eiweißarmem Nähragar, wie er für praktische Untersuchungen nicht verwendet wird, zu beobachten, und stellt daher kein Hindernis dar, den Milchzuckergehalt in v. Drigalski- und anderen Nährböden bedeutend zu steigern, um so die Selbsthemmung der Säurebildner, vor allem von Bacterium coli, auf ein Maximum zu treiben. (G. C.)

Versuche mit neuen Fällungsverfahren zum Nachweis von Tuberkelbazillen im Sputum.

Von Privatdozent Dr. **K. E. F. Schmitz** und Dr. **K. Brauer.**

Vor einiger Zeit veröffentlichten Ditthorn und Schultz in dieser Zeitschr. Bd. 79. S. 166 eine Arbeit, in der sie ein neues Anreicherungsverfahren für Tuberkelbazillen im Sputum angeben. Die Anreicherung wird hier damit erzielt, daß nach Homogenisierung der Flüssigkeit mit Kalilauge durch Zusatz von Eisenoxydchloridlösung ein Niederschag hervorgerufen wird, der dann bei Ausschleuderung oder Abfiltration die Tuberkelbazillen, die bei der Homogenisierung einzig übriggebliebenen Teilchen, allesamt zur Ausfällung bringt.

Die genannten Autoren suchten in der angegebenen Arbeit die Güte ihres Verfahrens durch die Beobachtung zu beweisen, daß in einer Reihe von Sputen nach dessen Anwendung die Zahl der nachweisbaren Tuberkelbazillen bedeutend gestiegen war.

Obwohl uns dieser Weg der Beweisführung nicht recht geeignet erschien, hielten wir den Gedanken der Fällung doch für so aussichtsreich, besonders im Hinblick auf die günstigen Erfahrungen, die man mit der entsprechenden Fällung der Typhusbazillen gemacht hat, daß wir uns entschlossen, in eine größere Nachprüfung des Verfahrens ein-

zutreten, wozu uns die sehr große Anzahl der uns zur Untersuchung einlaufenden Sputa besonders geeignet erschien.

Der durchgängig festgehaltene Arbeitsplan war nun so, daß alle einlaufenden Sputa ohne Auswahl in 3 Teile zerlegt wurden. Der erste Teil wurde direkt ausgestrichen, der zweite der Antiforminmethode und der dritte der Eisenfällung unterworfen.

Von jedem Teil wurde sodann ein Objektträgerpräparat angefertigt. Die Objektträger waren mit Glastinte mit fortlaufenden Nummern versehen. In einer besonderen Liste wurde nun aufgeschrieben, welche Objektträgernummern den Nummern der Sputa entsprachen. In diese gleiche Liste wurde dann nach der Untersuchung neben den Objektträgernummern der Befund notiert.

Die Objektträger wurden sodann alle zur gleichen Zeit nach Ziehl gefärbt, die Eisenfällung ohne Gegenfärbung, wie es die Autoren angeben, und dann von verschiedenen Mitgliedern des Laboratoriums vollständig durcheinander untersucht. Die Befunde wurden zunächst von jedem gesondert aufgeschrieben und später in die Liste übertragen. Zur Kontrolle der Genauigkeit der Durchsicht wurde dann von jedem Posten eine Anzahl von einem von uns nachuntersucht. Fehler konnten jedoch nie nachgewiesen werden.

Auf die geschilderte Weise sollte es vermieden werden, daß die eine oder die andere Methode vernachlässigt oder vorgezogen wurde, da ja nicht eher die Liste ausgefüllt wurde, bevor nicht sämtliche 3 Präparate jedes Sputums durchgesehen waren.

Ueber die objektive Leistungsfähigkeit der verschiedenen Methoden werden wir gleich berichten. Dem seien noch einige Worte über die subjektive Wirkung des Eisenverfahrens vorausgeschickt. Die Urheber desselben rühmten doch gerade an ihm, daß es sehr leicht sei unter den braunen Eisenschollen die roten Stäbchen zu finden. Wir können dies nicht bestätigen, sondern müssen darauf hinweisen, daß das Verfahren eine erhebliche Anstrengung der Augen des Untersuchenden mit sich bringt. Bald nach Einführung des Verfahrens ließen sich die untersuchenden Hilfskräfte mit erheblichen Klagen vernehmen, deren Berechtigung wir durch unsere eigene Erfahrung nur bestätigen können. Selbst wenn man sich in diese Farbenunterschiede eingearbeitet hat, erweist sich das Durchsehen für die Augen so anstrengend, daß es unmöglich ist, eine größere Anzahl von Präparaten hintereinander durchzusehen.

Diesen Fehler wollten wir dadurch beheben, daß wir versuchten, das Eisen mit Blutlaugensalz in Berlinerblau zu verwandeln, jedoch führte das zu keinem brauchbaren Ergebnis, ebensowenig Färbeversuche.

Ein anderer Nachteil des Verfahrens ist noch darin zu sehen, daß die Eisenschollen auf den Objektträgern vielfach Risse geben, und man daher oft im Zweifel ist, ob es sich um Tuberkelbazillen, die dadurch vorgetäuscht werden, handelt oder nicht. Geben doch die Autoren in ihrer Arbeit selbst an, daß bei der Bearbeitung von 60 Sputen mittels der Eisenfällung „einige rot gefärbte Elemente gefunden wurden, die ihnen aber für eine positive Diagnose nicht typisch genug erschienen“. Dies gibt doch immer Aufenthalt, und vor allem dürften weniger geübten Hilfskräften hierdurch leicht Fehler unterlaufen.

Wie oben auseinandergesetzt, wurde der Wert jeder Methode so festgestellt, daß eine große Anzahl Sputa mit allen 3 Methoden untersucht wurde. Sodann wurden die Ergebnisse ausgezählt. Diese finden

sich in der folgenden Tabelle I zusammengestellt und bilden also einen objektiven Wertmesser für die Güte der einzelnen Verfahren.

Tabelle I.

1088 Sputa wurden vergleichsweise mit folgenden 3 Methoden auf Tuberkelbazillen untersucht:

I. Originalausstrich,
II. Antiforminanreicherung,
III. Eisenfällungsverfahren.

Von diesen 1088 Sputis erwiesen sich insgesamt als tuberkelbazillenhaltig: **304**, mithin **27,9 Proz.**

Von den einzelnen Verfahren erwiesen sich die Präparate als positiv:

	Zahl	Entsprechend einen Prozentsatz von . . . berechnet auf:	
		a) die positiven Sputa	b) die Gesamtzahl der Sputa
I. Originalausstrich:	171 mal	56,25 Proz.	15,71 Proz.
II. Antiforminanreicherung:	181 „	59,54 „	16,63 „
III. Eisenfällungsverfahren:	180 „	59,21 „	16,54 „

Die 304 positiven Ergebnisse waren folgendermaßen erzielt:

1) Nur mit einem Verfahren waren positiv: 135 Sputa = 44,4 Proz.
2) „ „ zwei „ „ „ 110 „ = 36,2 „
3) In allen drei „ „ „ 59 „ = 19,4 „

Auf die einzelnen Verfahren verteilten sie sich folgendermaßen:

positiv	negativ	Zahl	Entsprechend einem Prozentsatz von . . . berechnet auf:	
			a) die positiven Sputa	b) die Gesamtzahl der Sputa
I.	II. u. III.	**42**	13,81 Proz.	3,86 Proz.
II.	I. u. III.	**43**	14,12 „	3,95 „
III.	I. u. II.	**50**	16,44 „	4,6 „
		Sa. 135	44,4 „	12,41 „
I. u. II.	III.	**39**	12,82 Proz.	3,58 Proz.
I. u. III.	II.	**31**	10,20 „	2,84 „
II. u. III.	I.	**40**	13,15 „	3,67 „
		Sa. 110	36,2 „	10,09 „
I., II. u. III.	—	**59**	19,41 Proz.	5,45 Proz.

In der beschriebenen dreifachen Weise waren also 1088 Sputa untersucht worden. Davon erwiesen sich 304 d. i. 27,9 Proz. als tuberkelbazillenhaltig.

Die Verteilung dieser positiven Erkenntnisse auf die einzelnen Verfahren ist nun sehr interessant. Wir erfahren aus der Tabelle zunächst die Zahlen, die die einzelnen Verfahren überhaupt gegeben haben. Die Durchsuchung des Originalausstriches ohne Anreicherung hatte 171mal ein positives Ergebnis (gleich 56,25 Proz. der positiven), die Antiformin-

methode 181mal (gleich 59,54 Proz.) und die Eisenfällung 180mal (gleich 59,21 Proz.)

Aus diesen Zahlen läßt sich schon Verschiedenes ersehen. Erstens einmal, daß der Anteil der 3 Methoden an dem Schlußergebnis (304 positive) nicht sehr verschieden ist, ja daß die beiden Anreicherungen sogar fast übereinstimmen. Deutlicher wird dies noch, wenn wir die Prozentzahlen, auf die Gesamtuntersuchungen berechnet, ansehen. Es ergab sich da ein Unterschied von noch nicht 1 Proz. Auf die Bedeutung dieser Feststellung werden wir weiter unten noch zurückkommen.

Sodann zeigt sich aber bereits hier, daß durch die Kombination der 3 Verfahren ein ganz wesentlicher Vorteil gegeben wurde, denn wenn nur ein Verfahren angewendet worden wäre, dann wären je nach der Wahl desselben nur 56 bis 59 Proz. der mit allen dreien erreichten Ziffer erzielt worden.

Die nächsten Zahlen sagen uns nun aus, wie viele Sputa mit nur einem, wie viele mit 2 und wie viele mit allen 3 Verfahren positiv gefunden wurden. Die meisten (135) wurden nur mit einem Verfahren nachgewiesen, es ist das fast die Hälfte der positiven, genau 44,4 Proz. Es scheint das darauf hinzudeuten, daß in den meisten Sputen die Tuberkelbazillen nicht allzureichlich vorhanden waren.

Erheblich weniger wurden in 2 Verfahren diagnostiziert, nämlich 110 (gleich 36,2 Proz.) und am wenigsten in allen 3 Verfahren: 59 (gleich 19,41 Proz.)

Wir kommen jetzt zu den Zahlen, die für die Bewertung der verschiedenen Methoden wohl am interessantesten sind, wenn wir jetzt nämlich die Zahlen feststellen, mit denen die einzelnen Verfahren beteiligt sind, zunächst an den Sputen, die nur einfach als positiv erkannt wurden:

Während hier Originalausstrich und Antiforminmethode fast gleich abschneiden mit 42 und 43 positiven Ergebnissen, ist das Eisenverfahren um eine Anzahl besser, es gibt 50 positive. Der Unterschied beträgt in den Prozentzahlen gegenüber den beiden anderen Verfahren 2—3 Proz.

Bei der nächsten Rubrik, wo zwei Verfahren positiv sind, schneidet hingegen die Antiforminanreicherung bei weitem am besten ab. Unter 110 Fällen hat sie nur 31 Nieten, während die Originalmethode deren 40, die Eisenmethode 39 hat. Bezogen auf die Gesamtzahl der positiven, schneidet hier das Antiforminverfahren um 2—3 Proz. besser ab als die anderen.

Die Zahl der in allen drei Versuchen positiven, 59, entspricht 19,41 Proz. Sie sagt uns für die Bewertung der einzelnen Verfahren nicht viel aus.

Als Ergebnis unserer Auszählung ist also anzunehmen, daß praktisch das neue Eisenverfahren dem Antiforminverfahren mindestens gleichwertig, vielleicht sogar etwas überlegen, dem direkten Ausstrich sicher überlegen ist.

Ist somit die Brauchbarkeit der Methode und mithin ihre Anwendbarkeit erwiesen, so haftete ihr dennoch ein Fehler an, den wir oben bereits als solchen gebührend gewürdigt haben, d. i. die starke Ermüdung der Mikroskopierenden. Es war uns wahrscheinlich, daß durch diese Nebenerscheinung vielleicht noch eine ganze Reihe von Tuberkelbazillen übersehen werden könnte. Infolgedessen bemühten wir uns

nunmehr, eine Methode ausfindig zu machen, die mit den großen Vorteilen der Sedimentierung diese Nachteile nicht verbände.

Wir suchten das zuerst dadurch zu erreichen, daß wir zu dem homogenisierten Sputum eine dünne Eiweißlösung zusetzten und dann durch Kochen koagulierten. Wenn die richtige Verdünnung des Eiweißes eingehalten wurde, ergaben sich dann ganz feine Flocken, die beim Zentrifugieren die Tuberkelbazillen zu Boden reißen mußten. Einige orientierende Versuche mit dieser Methode gelangen auch recht gut, jedoch scheiterte die weitere Ausgestaltung daran, eine haltbare und leicht herzustellende Eiweißlösung zu erhalten. An Eiweißquellen steht ja heute eigentlich nur das Blut für dergleichen Versuche zur Verfügung. In frischem Zustande ließ sich eine gut funktionierende Eiweißlösung durch Wässerung von Blutkuchen auch leicht herstellen. Sowie aber irgendwelche Konservierungsmittel dieser Lösung zugesetzt wurden, versagte sie. Obwohl also gerade diese Methode sehr aussichtsreich erschien, da ja durch die Koagulation sozusagen alles, was in der Flüssigkeit schwebt, zusammengezogen werden muß, so mußten wir die bessere Ausgestaltung auf günstigere Zeiten verschieben.

Statt dessen versuchten wir dann eine andere Methode, die ebenfalls wie die Eisenfällung auf chemischer Grundlage beruht.

Diese neue Methode beruht darauf, daß, wenn Ammoniak und Aluminiumlösung zusammentreffen, ein ganz feiner, dichter weißer Niederschlag entsteht, der die gesamte Lösung anfüllt und daher beim Zentrifugieren oder Absitzen die Tuberkelbazillen niederreißt.

Der Vorgang wird durch folgende Formel veranschaulicht:

$$Al_2(SO_4)_3 + 6\ NH_4 \cdot OH = 2\ Al\ (OH)_3 + 3\ (NH_4)_2\ SO_4.$$

Bei der Anwendung dieses Verfahrens zur Bearbeitung der Sputa wird nun ganz einfach das Ammoniak zur Homogenisierung verwendet. Dadurch werden auch alle anderen Bakterien aufgelöst, wenigstens sind außer den Tuberkelbazillen später keine mehr zu finden.

Das Verfahren gestaltet sich also folgendermaßen:

Das Sputum wird mit etwa der gleichen Menge Wasser im Reagenzglase verdünnt und einige Tropfen Ammoniak (Salmiakgeist) hinzugegeben.

Die Röhrchen werden zunächst etwa 15 bis 20 Minuten in ein ca. 50° warmes Wasserbad gestellt, danach werden von einer 10-proz. Aluminiumsulfatlösung auf je 10 ccm Sputumflüssigkeit 0,5 ccm hinzugegeben und gut durchgeschüttelt. Nach einer Weile wird das entstandene Sediment nach Zentrifugieren auf Objektträger ausgestrichen, fixiert, in üblicher Weise mit Karbolfuchsin gefärbt, entfärbt und mit Loefflers Methylenblau nachgefärbt, das hier mehr zu empfehlen ist als das einfache Methylenblau, weil der Untergrund im Präparat deutlicher (schön lila) gefärbt wird. Natürlich kann diese Nachfärbung auch ganz fortbleiben.

Das Ergebnis läßt sich noch verbessern, wenn man außer der Aluminiumsulfatlösung einige Tropfen einer Chloroform-Alkoholmischung (1:1) hinzugibt, dann erst durchschüttelt und zentrifugiert. Es entstehen dann nach dem Zentrifugieren 3 Schichten. Man nimmt zum Ausstrich die mittlere, ringförmige Schicht und verfährt sonst wie oben.

Hat man keine Zentrifuge zur Verfügung, so kann man durch leichtes Aufkochen der Flüssigkeit im Reagenzglas den Niederschlag zum Zusammenballen bringen, wie es für Aluminiumniederschläge ja charakteristisch ist.

In dem zusammengeballten Niederschlage sind dann, genau wie beim Zentrifugat, die Tuberkelbazillen stark angereichert. Man kann dann den Niederschlag durch ein glattes Filter abfiltrieren, oder, wie es Ditthorn und Schultz für ihre Methode beim Eisenniederschlag vorgeschrieben haben, mittels einer Saugvorrichtung auf einer Siebplatte einsaugen, oder auch statt der Siebplatte einen Goochtiegel nehmen, wie sie auch in den chemischen Laboratorien gebräuchlich sind.

Das Ausstreichen geschieht in der üblichen Weise mit einem zweiten Objektträger, wodurch eine gleichmäßige Verteilung erzielt wird. Die Tuberkelbazillen sind im Präparate dann meist in großen Nestern zusammengeballt, und man hat einen schön kontrastgefärbten Untergrund, besonders wenn man, wie oben erwähnt, Loefflers Methylenblau zum Nachfärben benutzt. Malachitgrün, wie es Loeffler zum Nachfärben von Tuberkelbazillenpräparaten vorschlug (2), hat sich hier nicht gut bewährt.

Tabelle II.

1200 Sputa wurden vergleichsweise mit folgenden 3 Methoden auf Tuberkelbazillen untersucht:

A. Originalausstrich,
B. Antiforminanreicherung,
C. Aluminiumfällungsverfahren.

Von diesen **1200** Sputis erwiesen sich insgesamt als tuberkelbazillenhaltig:
300, mithin 25 Proz.

Von den einzelnen Verfahren erwiesen sich die Präparate als positiv:

	Zahl	Entsprechend einem Prozentsatz von . . . berechnet auf: a) die positiven Sputa	b) die Gesamtzahl der Sputa
A. Originalausstrich:	166 mal	55 Proz.	13,84 Proz.
B. Antiforminanreicherung:	183 „	61 „	15,25 „
C. Aluminiumfällungsverf.:	189 „	63 „	15,75 „

Die **300 positiven Ergebnisse** waren folgendermaßen erzielt:

1) Nur mit einem Verfahren waren positiv: 141 Sputa = 47 Proz.
2) „ „ zwei „ „ „ 78 „ = 26 „
3) In allen drei „ „ „ 81 „ = 27 „

Auf die einzelnen Verfahren verteilten sie sich folgendermaßen:

positiv	negativ	Zahl	Entsprechend einem Prozentsatz von . . . berechnet auf: a) die positiven Sputa	b) die Gasamtzahl der Sputa
A	B u. C	**34**	11,3 Proz.	2,83 Proz.
B	A u. C	**50**	16,7 „	4,16 „
C	A u. B	**57**	19,0 „	4,75 „
		Sa. 141	47,0 „	
A u. B	C	**27**	9,0 Proz.	2,25 Proz.
A u. C	B	**24**	8,0 „	2,0 „
B u. C	A	**27**	9,0 „	2,25 „
		Sa. 78	26,0 „	
A, B u. C	—	**81**	27,0 Proz.	6,75 Proz.

Nachdem sich diese Methode in einigen Vorversuchen als brauchbar erwiesen hatte, wurde nun die Auswertung in derselben Weise vorgenommen, wie oben beschrieben, und zwar geschah auch hier wieder der Vergleich mit dem Originalausstrich und mit der Antiforminanreicherung. Die Ergebnisse der Auszählung zeigt die vorstehende Tabelle II.

Diesmal befanden sich also unter 1200 Sputen 300 positive, das ist genau 25 Prozent.

Ebenso wie bei der oben gegebenen Auszählung gibt uns die Tabelle weiter zunächst die Zahlen, die von den einzelnen Verfahren überhaupt erlangt wurden. Zum Unterschied von Tabelle I werden die 3 Verfahren jetzt mit A, B und C bezeichnet.

Das Originalausstrichverfahren (A) war 166mal, die Antiforminmethode (B) 183mal und das Aluminiumverfahren (C) 189mal positiv. Wir treffen hier doch auf eine, wenn auch nicht sehr beträchtliche, Differenz zwischen den Anreicherungen auf der einen, dem Originalaustrichverfahren auf der anderen Seite. Dabei ist jedoch auch das Aluminiumverfahren der Antiforminanreicherung um einiges voraus. Während letzteres um 6 Proz. besser abschneidet gegenüber dem Originalausstrich, ist das Aluminiumverfahren um 8 Proz. besser.

Abgesehen von diesem Unterschied verteilten sich auch hier wieder, genau wie oben, die positiven Resultate gleichmäßig auf die 3 Verfahren. Wäre nur eins derselben angewandt worden, so wären nur 55—63 Proz. der positiven Resultate erzielt worden (siehe Tabelle I, oben 56 bis 59 Proz.)

Nur mit e i n e m Verfahren sind diesmal 141 diagnostiziert worden, wie in Tabelle I, nicht ganz die Hälfte: 47,0 Proz. (gegen 44,4 oben).

Stark verringert ist aber diesmal die Zahl der d o p p e l t diagnostizierten: 78 gleich 26,0 Proz. (während es in Tabelle I 36 Proz. gewesen sind).

Entsprechend vermehrt sind dagegen die d r e i f a c h erkannten von 19,4 Proz. in Tabelle I auf 27 Proz. hier, entsprechend 81 Befunden.

Aus der fast gleich gebliebenen Zahl der nur einfach diagnostizierten läßt sich der Schluß ziehen, daß das Material der Sputen ungefähr gleich geblieben ist, die Hälfte also mit wenig Tuberkelbazillengehalt. Wodurch die Verschiebung von zweifach zu dreifach hervorgerufen ist läßt sich schwer feststellen.

Bei den nur e i n f a c h diagnostizierten ist das Aluminiumverfahren um 13 Präparate besser als der Originalausstrich und um 7 dem Antiforminverfahren überlegen. Es übertrifft damit das Verfahren A um 8 Proz., während bei den entsprechenden Zahlen der Tabelle I das Eisenverfahren um knapp 3 Proz. besser war als I.

Bei der Auszählung der d o p p e l t positiven sind jedoch A und C genau gleich. Beide haben unter 78 Fällen 27 Nieten, das Antiforminverfahren ist auch hier wieder, wie bei der entsprechenden Auszählung in Tabelle I, das beste mit nur 24 Fehldiagnosen.

Wir müssen uns nun der Frage zuwenden, ob durch die Anwendung der Fällungsverfahren ein wesentlicher Vorteil für die Untersuchung herausgesprungen ist.

Die oben gegebenen und erläuterten Zahlen beweisen, daß beide Verfahren den bisher üblichen in ihren Ergebnissen zum mindesten ebenbürtig sind, der Vergleich zwischen den beiden selbst ergibt, daß sich das Aluminiumverfahren günstiger stellt als das Eisenverfahren. Während bei der 1. Hauptauszählung das Eisenverfahren den Original-

ausstrich um nur 3 Proz. übertraf, ergab das Aluminiumverfahren ein Plus von 8 Proz. Wir gehen wohl nicht fehl in der Annahme, daß diese Mehrleistung von 5 Proz. dadurch hervorgerufen ist, daß die Tuberkelbazillen besser in dem blau gefärbten Aluminiumniederschlag zu erkennen sind als in dem gelben Eisenniederschlag, der außerdem die Augen so sehr ermüdet. Auf andere Gründe dürfte der Unterschied wohl kaum zurückzuführen sein, denn das Niederschlagen der Tuberkelbazillen ist beide Male derselbe physikalische Vorgang. Höchstens könnte man noch annehmen, daß der bedeutend feinere Aluminiumniederschlag die Ausfällung besser zu Wege bringt.

Bereits oben wiesen wir auf einen bedeutsamen Faktor hin. Hätten wir statt der 3 Verfahren immer nur eins angewandt gehabt, so wären bei der 1. Auszählung nur 15,77 bzw. 16,54 bzw. 16,63 Proz. der Gesamtzahl der Sputen als positiv erkannt worden statt der gefundenen 27,9 Proz., je nachdem ob das Originalverfahren oder das Eisen- oder das Antiforminverfahren allein angewandt worden wäre. Bei der 2. Auszählung wären es 13,84, 15,25 und 15,75 Proz. gewesen anstatt 25 Proz.

Wir haben also durch die Anwendung mehrerer Verfahren die Zahl der positiven Ergebnisse stark gesteigert.

Die erreichte Prozentzahl der positiven Ergebnisse ist ja auch ungewöhnlich hoch. Z. B. wurden in den Medizinaluntersuchungsämtern Preußens in den 5 Jahren 1910—1914 nie mehr als 22,1 Proz. der untersuchten Sputa positiv gefunden. Die übrigen 4 Zahlen bewegten sich zwischen 21,2 und 21,5. Die Ausschläge sind also erstaunlich gering. (S. Lit.-Verz. No. 3.)

Selbstverständlich könnte eine davon abweichende Zahl auch durch eine Verschiedenheit des untersuchten Materials hervorgerufen sein. Auch wir neigten für unsere Zahlen zuerst zu dieser Annahme. Der Unterschied verschwindet aber merkwürdigerweise sofort, wenn wir berechnen, wieviel positive Ergebnisse wir erhalten hätten, wenn statt der 3 Verfahren nur 2 angewandt worden wären. Diese Berechnung gelingt sehr leicht an der Hand der bereits festgestellten Zahlen. In der folgenden Zusammenstellung (Tabelle III) ist nicht besonders unter-

Tabelle III.

Wären statt der drei Verfahren nur zwei zur Untersuchung angewandt worden, so wären folgende Diagnosenzahlen erreicht worden:

Bei Anwendung der Kombination I—III				Bei Anwendung der Kombination A—C			
		Entsprechend einem Prozentsatz von ... berechnet auf:				Entsprechend einem Prozentsatz von ... berechnet auf:	
Kombination	Zahl der positiven Erkennungen	a) die positiven Sputa	b) die Gesamtzahl der Sputa	Kombination	Zahl der positiven Erkennungen	a) die positiven Sputa	b) die Gesamtzahl der Sputa
I und II	254	83,55 Proz.	23,3 Proz.	A und B	243	81 Proz.	20,25 Proz.
I und III	261	85,79 „	23 94 „	A und C	250	83,33 „	20.83 „
II und III	262	86,05 „	24,81 „	B und C	266	88,66 „	22,16 „
Bei allen 3 Verf. waren es (siehe Tabelle I)	304		27,9 Proz.	Bei allen 3 Verf. waren es (siehe Tabelle II)	300		25,0 Proz.

schieden, ob die beiden, oder jeweils nur eins der beiden Verfahren positiv waren, diese Spezialfälle haben für uns hier kein Interesse.

In Tabelle III sind die Ergebnisse aller der Kombinationen zusammengestellt, die bei unserem Material möglich sind. Es sind deren 6 vorhanden und zwar:

1. I und II	4. A und B
2. I und III	5. A und C
3. II und III	6. B und C

Dabei sind die Kombinationen I und II und A und B die gleichen, da I und A das Originalverfahren andeuten, II und B das Antiforminverfahren.

Wenn wir nun die in dieser Abteilung erzielten Zahlen betrachten, so können wir feststellen, daß bei I und II 23,3 Proz., bei A und B 20,25 Proz. gefunden wurden. Das Mittel hiervon ist 21,77, das stimmt fast genau mit dem Mittel des Prozentsatzes in dem Jahrfünft 1910—14 in oben zitierter Arbeit (3). Dieses beträgt nämlich 21,5. Nun kann man wohl vermuten, daß die dort veröffentlichten positiven Ergebnisse zumeist durch die Kombination des Originalausstriches mit dem Antiforminverfahren gewonnen sind. Diese Vermutung wird durch eine Bemerkung auf S. 31 der zitierten Veröffentlichung unterstützt: „Die meisten Untersuchungsanstalten haben das Uhlenhuthsche Antiforminverfahren, einige auch das Antiformin-Ligroin-Verfahren nach Bernhardt mit gutem Ergebnis verwendet."

Durch die Hinzunahme eines neuen Verfahrens sind also die Ergebnisse von 21 Proz. auf 25 Proz. bzw. 27,9 Proz. gebessert worden.

Welche Rolle die Vielseitigkeit der Untersuchung spielt, zeigt sich nun ganz besonders, wenn wir nun noch zusammenstellen, wieviel Ergebnisse mit nur einem, mit 2 und mit 3 Verfahren erzielt worden waren. Die Zahlen lauten:

	für I, II und III	für A, B und C
Mit 1 Verfahren waren positiv	15,71—16,54 Proz.	13,84—15,75 Proz.
„ 2 „ „ „	23,3 —24,81 „	20,25—22,16 „
„ 3 „ „ „	27,9 „	25 „

Es läßt sich als Hauptergebnis unserer Untersuchung also feststellen, daß, je vielseitiger die Untersuchung auf Tuberkelbazillen ausgeführt wird, desto häufiger auch die positiven Ergebnisse werden, wie das ja auch für viele andere Untersuchungsarten gilt. Der Grund dafür ist so klar, daß wir uns nicht weiter darüber zu verbreiten brauchen.

Schließlich können wir die oben gebrachte Tabelle III noch zu einem Urteil heranziehen, das uns lebhaft interessieren dürfte, nämlich welche Kombination denn nun die besten Resultate ergab. Für die Einzelverfahren hatten wir ja schon festgestellt, daß die Anreicherungsmittel den direkten Verfahren überlegen waren und daß unter ihnen wieder das Aluminiumfällungsverfahren die besten Resultate hatte.

Auch in Tabelle III tritt der Wert der Anreicherungen und speziell der Fällungen deutlich hervor. Die Verbindung der Eisenfällung mit dem Originalausstrich ist besser als dieser und Antiforminanreicherung (85,79 Proz. gegen 83,55 Proz.), und die Kombination der Eisenfällung mit Antiformin bringt sogar 86,05 Proz.

Die gleiche Erscheinung bei der 2. Auszählung: A und B 81 Proz.,

A und C 83,33 Proz., die Kombination von B und C jedoch 88,66 Proz., diese übertrifft also noch die Kombination II und III um 2,6 Proz.

Zusammenfassung.

Bei einer an einem umfangreichen Material (2288 Sputen) vorgenommenen Prüfung waren folgende Methoden des Tuberkelbazillennachweises beteiligt: 1) der Originalausstrich, 2) das Antiforminverfahren, 3) die Eisenfällung nach Ditthorn und Schultz, 4) eine neue Fällungsmethode mit Ammoniak und Aluminiumsulfat.

Es zeigte sich, daß die Anreicherungsverfahren im allgemeinen dem Originalausstrich überlegen waren, relativ am besten bewährte sich die Aluminiumfällung.

Abgesehen von den erwähnten Unterschieden waren die jeweils verwendeten Verfahren (je 3) fast zu gleichen Teilen an dem Ergebnis beteiligt.

Die Berechnung der Zahlen, die erreicht worden wären, wenn nur 1 oder 2 Verfahren statt 3 verwandt worden wären, machte deutlich, daß durch eine möglichst vielseitige Untersuchung die Ergebnisse stark verbessert werden. Die bei der 3-fachen Kombination waren 25 bzw. 27,9 Proz. positive gegenüber 21,5 Proz. bei der üblichen Untersuchung mit Originalausstrich und Antiforminanreicherung.

Die Ueberlegenheit der Aluminiumfällung dem Eisenverfahren gegenüber wird darauf zurückgeführt, daß die Durchsicht der Eisenpräparate starke Ermüdung der Augen hervorruft, wodurch leicht Tuberkelbazillen übersehen werden können.

Schrifttum.

1) Ditthorn u. Schultz, Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 79. S. 166.
2) Loeffler, Deutsche med. Wochenschr. 1910. No. 43.
3) Berichte über die Tätigkeit der Medizinaluntersuchungsämter und Medizinaluntersuchungsstellen in den Geschäftsjahren 1913 u. 14. Veröffentl. a. d. Geb. d. Medizinalverw. Bd. 7. 1917. H. 5.

(G. C.)

Inhalt.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 81. Heft 6.
Ausgegeben am 31. Juli 1918.

Ueber bakterielle Variabilität, insbesondere sogenannte Bakterienmutationen.

Von Privatdozent Stabsarzt Dr. **Karl Baerthlein,**
Korpshygieniker bei K. bayer. Generalkommando 63.

Im Jahre 1877 noch wurde von Nägeli in seinem Lehrbuch, das die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infektionskrankheiten und der Gesundheitspflege behandelte, mit großer Entschiedenheit die Anschauung verfochten, daß die Spaltpilze nur einen einzigen Typ von Zellen darstellten, bald schwärmend, bald ruhend, daß die Verschiedenheit nur in der ungleichen Größe zu suchen sei und darin, daß die Zellen nach ihrer Teilung sich voneinander lostrennten, oder daß sie zu Stäbchen oder Fäden verbunden blieben, welche bald gerade, bald mehr oder weniger schraubenförmig verbunden seien. Eine „generische und spezifische" Unterscheidung der Spaltpilze auf Grund ihrer bekannten morphologischen und biochemischen Eigenschaften sei deshalb nicht gerechtfertigt; vielmehr würde unter dem Einfluß der Anpassung oder Akklimatisation jede Spezies unter verschiedenen morphologisch und physiologisch eigentümlichen Formen auftreten, bald Micrococcus- oder Bakterienform, Vibrionen- oder Spirillencharakter besitzen und demgemäß bald Milchsäurebildung oder Fäulnis, bald verschiedene Formen der Erkrankung bewirken können. Im Gegensatz und Widerspruch zu diesem Autor hatte der Botaniker Cohn ein gattungs- und artenreiches System der Spaltpilze geschaffen, das sich streng auf die Morphologie und Biologie dieser niederen Pilze stützte und durch die hervorragenden Entdeckungen und Arbeiten Robert Kochs und seiner Schüler bald allgemeine Gültigkeit erlangte. Mehr und mehr durchdrang die Lehre von der Spezifität und Konstanz der Bakterien die wissenschaftlichen Kreise und erreichte allmählich eine ausgesprochen dogmatische Kraft, die so weit ging, daß man schließlich jeder einzelnen Bakterienart nur einen bestimmten Kolonietyp und deren Keimen nur eine bestimmte Morphologie zuerkannte. So entstand der Begriff der „normalen Kolonien" und der „normalen Bakterienformen", und gleichzeitig wurden die gelegentlich beobachteten Abweichungen von diesen Normen ins Gebiet der Degeneration oder Involution verwiesen. Gleichwohl hielten einige wenige Autoren wie Hueppe, Kruse, Gruber u. a. an dem Grundsatz von der Variabilität der Bakterien fest; insbesondere haben K. B. Lehmann und Neumann, die sich vor etwa 20 Jahren der gewaltigen Aufgabe unterzogen, eine Systematik der zahlreichen beschriebenen Bakterienarten, verbunden mit bildlicher Darstellung, in Form eines medizinischen Handatlas herauszugeben, diesen Standpunkt mit großem Nachdruck vertreten und immer wieder auf eine große Schwierigkeit bei ihrem Unternehmen hingewiesen: auf die Variabilität der Mikroorganismen. Sie haben ferner damals schon bei aller Vorsicht und Zurückhaltung in den einzelnen Abschnitten ihres Grundrisses, z. B. bei den Micrococcus-Arten, oder bei Bact. pneumoniae Friedländer, Bact. acidi lactici und Bact. lactis aërogenes oder bei der

Pyocyaneum-Fluorescens-Gruppe, auf die wahrscheinliche Identität verschiedener, als getrennte Bakterienarten beschriebener Keimformen aufmerksam gemacht und betont, daß es sich in solchen Fällen voraussichtlich nur um Erscheinungen von morphologischer oder biologischer Variabilität handeln dürfte. Freilich wurde damals und in der folgenden Zeit, wenn wir von den an einem größeren Material durchgeführten, interessanten Variationsversuchen Neumanns bei Micrococcus pyogenes aureus absehen, vereinzelt über bakterielle Variabilität einzelner Stämme als gelegentliche Beobachtung und nicht etwa als Ergebnis größerer, systematisch durchgeführter Untersuchungen berichtet z. B. von Kossel und Kolle, die bei einem Cholerastamm VI helle und trübe Kolonievarietäten auf Gelatine feststellten, ferner von Kruse, der die Entwickelung verschiedener Kolonien ebenfalls bei einer Cholerakultur nach längerem Aufenthalt im Brunnenwasser beobachtete, sowie von Gruber und Firtsch über den Vibrio Finkler-Prior, dann von Schottelius und Dieudonné über die Variabilität des Farbstoffbildungsvermögens bei Bact. prodigiosum. Solche Mitteilungen wurden indessen von der Allgemeinheit der engeren Fachgenossen unter dem Einfluß jenes Dogmas von der Konstanz der Bakterien kaum beachtet. Man sah in ihnen teils vereinzelte, interessante Merkwürdigkeiten und hielt sie für praktisch bedeutungslos, teils lehnte man sie als nicht nach jeder Richtung hin bewiesen ab, da bei jenen Versuchen von den Autoren nicht ein Einzelbakterium (Einzellkultur) als Ausgangsmaterial gewählt war, da ferner verschiedene angeblich erfolgreiche „Umwandlungsversuche“ von einer Bakterienart in die andere, z. B. die von Altschüler und von Doeberth mitgeteilte Umwandlung von Bact. faecal. alcaligenes in echte Typhuskeime, sich als Täuschung durch Mischkulturen erwiesen.

Das Interesse der Allgemeinheit an der Variabilitätsfrage bei Bakterien setzte erst wieder ein, als durch Neißer und Massini bei Besprechung ihres sogenannten Bact. coli mutabile-Stammes der aus der Botanik entnommene Name und Begriff der Mutation in die bakteriologische Literatur eingeführt wurde und im Anschluß daran das sogenannte Mutationsproblem bei den Bakterien eine sehr rege Bearbeitung fand. Die weitere Entwickelung der bakteriellen Variationsfrage brachte eine glänzende Rechtfertigung des von K. B. Lehmann und Neumann, Hueppe, Kruse u. a. vertretenen Standpunktes. Eine Fülle guter Arbeiten hat auf diesem Forschungsgebiet bereits ein reichliches Tatsachenmaterial zusammengetragen, das bis zum Jahre 1914 in der ausgezeichneten Monographie von Eisenberg: „Ueber Mutation bei Bakterien und anderen Mikroorganismen“ übersichtlich zusammengestellt und kritisch gewürdigt ist. Es erübrigt sich daher für mich, im folgenden auf diese zahlreichen Arbeiten näher einzugehen. Im Anschluß an den großen Aufschwung, den das Studium der sogenannten Bakterienmutation nahm, setzte ein heftiger, bis jetzt noch unentschiedener Meinungsstreit ein über die Deutung und spezielle Benennung der einzelnen, stark voneinander abweichenden Erscheinungen der bakteriellen Variabilität: so wurde für die Deutung und genaue Definition von Versuchsergebnissen oder gelegentlich gemachten Beobachtungen auf diesem Forschungsgebiet eine Reihe von weiteren Begriffen der Botanik entlehnt, und die bakteriellen Variationsvorgänge bald als Modifikation, Fluktuation, Dauermodifikation bald als Mutation, Klonumbildung und Aehnliches bezeichnet. Am meisten Verbreitung und Anklang hat der Be-

griff „Mutation“ bei den Autoren gefunden, die sich mit dem Studium der bakteriellen Variationen beschäftigten, zugleich aber bei anderen den heftigsten Widerspruch ausgelöst. Dieser Streit um Worte und Begriffe — es handelt sich jetzt hauptsächlich um die Frage, inwieweit man die Erscheinungen der Variabilität als Modifikation oder Mutation deuten soll — zieht sich durch fast alle neuen Arbeiten und führte zu wenig fruchtbaren Erörterungen. Ich halte es daher für unzeitgemäß, die Frage der Nomenklatur zum Gegenstand einer neuen Aussprache zu machen. da zweifellos später eine Klärung dieser sekundären Frage durch weitere eifrige, experimentelle Arbeit und durch gewissenhaftes Sammeln neuer, praktisch bedeutsamer Beobachtungen auf diesem noch stark entwickelungsfähigen Forschungsgebiet leicht zustande kommen dürfte. In diesem Sinne fordern auch verschiedene Autoren z. B. Kruse, Ernst Lehmann, Bail, zunächst noch weiteres, eingehendes Einzelstudium der bakteriellen Variabilität und warnen vor einem derzeit aussichtslosen Versuch, alle bakteriellen Variationen in die bekannten Variationsbezeichnungen einrangieren zu wollen. In jüngster Zeit hat Ernst Lehmann in einer interessanten Arbeit darauf hingewiesen, daß sich der von Neißer in die Bakteriologie eingeführte Begriff der Mutation auf die asexuell sich fortpflanzenden Bakterien überhaupt nicht anwenden läßt, daß die Bezeichnung Mutation im exakten Sinne (ebenso wie die „reinen Linien“ Johannsens) nur für die Variationen höherer Organismen mit Sexualzellen geschaffen sei; er hat ferner den beherzigenswerten Vorschlag gemacht, den vieldeutigen Ausdruck „Mutation“, der allein 6 verschiedenartige Auffassungen in sich birgt, ganz fallen zu lassen.

Ich hatte in meinen früheren Arbeiten die Variationserscheinungen bei Bakterien in 2 große Gruppen getrennt: 1. in Modifikationen, d. h. Veränderungen von nicht erblicher Konstanz, also vorübergehender Natur, die rasch wieder verschwinden, sobald die auslösende Ursache z. B. die besondere Art der Ernährungsverhältnisse, Temperatur, Salzgehalt des Nährbodens, chemische Substanzen in Wegfall kommt, und bei der leichten Beeinflußbarkeit und großen Labilität vieler Bakterienarten sehr häufig beobachtet werden. Diese rasch wieder abklingenden Veränderungen sind, entsprechend ihrer ephemeren Natur, auch wenig tiefgreifend und bereiten ihrer Erkennung und richtigen Beurteilung keine besonderen Schwierigkeiten, im Gegensatz zu der 2. Gruppe von Variationsvorgängen, der sogenannten Mutation. Mit dieser bezeichuete ich mehr oder weniger stark erblich fixierte, tiefgehende Erscheinungen von bakterieller Variabilität, die in der praktischen bakteriologischen Diagnose von großer Wichtigkeit sind und unter ganz besonderen Bedingungen erst zustande kommen, nämlich dann, wenn durch einen plötzlichen Wechsel der Ernährungsverhältnisse die unmittelbar vorher unter schlechten Existenzbedingungen gehaltenen Bakterien in günstige neue Lebensverhältnisse gebracht werden, die ihnen die Möglichkeit zu reichlicher Entwickelung und Vermehrung geben. Auch meine nachstehend berichteten Untersuchungen befassen sich mit dieser letztgenannten Gruppe von Variationserscheinungen, die von mehr oder weniger langer Dauer sind und wegen der weitgehenden Veränderungen der Bakterien vielfach verkannt werden oder unbeachtet bleiben. Daß gerade diese Art von bakterieller Varietät praktisch eine Rolle spielt und deshalb einer eingehenden Erforschung und Besprechnng bedarf, zeigt ein Blick in die riesige Literatur auf diesem Gebiet, die fast aus-

nahmslos bis in die allerneueste Zeit hinein, nicht eine ununterbrochene Kette von variierten Formen beschrieben hat, „anfangend bei solchen, die nur wenig beeinflußt und die, isoliert weiterverimpft, nach wenigen Tagen zurückschlagen, bis hinauf zu jenen, die sehr stark abgeartet sind und nur sehr schwer oder gar nicht zur Ausgangsform sich zurückführen lassen" (Bernhardt). Es wurde vielmehr von den betreffenden Autoren bei einer Bakterienart jeweils eine bestimmte, verschieden große Zahl von markanten Variationsformen namhaft gemacht und gleichzeitig durch Heranziehung von Erblichkeitsversuchen (weitere Nährbodenpassagen, Tierimpfungen) eine Anzahl Mischkolonien in ihre Bestandteile aufgespalten und ausgeschaltet.

Die Veranlassung zu meinen neuen Untersuchungen über bakterielle Variabilität war einmal die bei der bakteriologischen Bearbeitung von infektiösem Material häufig gemachte Beobachtung von bisher nicht beschriebenen Variationsformen, die mit Sicherheit darauf hinwiesen, daß das Gebiet der bakteriellen Variabilität keineswegs in der für die Bedürfnisse der bakteriologischen Untersuchungspraxis erforderlichen Weise durchforscht ist. Ferner hatte ich im Laufe früherer Untersuchungen feststellen können, daß bei ein und demselben Stamm die Variationsbilder später bei erneuter experimenteller Auslösung von Variationsprozessen wechseln, und daß neue Variationstypen zum Vorschein kommen können. Auch aus diesem Grunde erschien eine erneute und mehr erschöpfende Behandlung des Variationsproblems der Bakterien dringend wünschenswert.

Um überhaupt die große, praktische Bedeutung der bakteriellen Variabilität, insbesondere die allgemein verbreitete und ganz gesetzmäßig auslösbare Fähigkeit der Bakterien, zu variieren, entsprechend klarzulegen, mußten meine früheren Untersuchungen auf eine möglichst große Zahl verschiedener Bakterienarten ausgedehnt werden. Die Beobachtungen mußten ferner an möglichst vielen Stämmen ein und derselben Bakterienart durchgeführt werden, um die von verschiedenen Autoren als unbedingt erforderlich angesehenen Einzellkulturen dadurch entbehrlich erscheinen zu lassen, daß bei zahlreichen Kulturen übereinstimmend gleiche Variationsformen nachgewiesen wurden. Nachdem dies gelungen ist, konnte ich mich bei meinen weiteren Versuchen stets auf eine geringe Zahl (durchnittlich 2–5) von Kulturen einer Bakterienart beschränken, um an wenigen Stämmen eine eingehendere und mehr erschöpfende Prüfung der Variabilitätsfrage vornehmen, also im Gegensatz zur früheren Breite mehr in die Tiefe gehen zu können. Diesem Gedanken trug ich auch bei der experimentellen Technik Rechnung und wählte als Ausgangsmaterial fast ausschließlich Kulturen von flüssigen Nährböden, insbesondere Bouillonkulturen; diese wurden aus Stämmen angelegt, die eine Reihe von Nährbodenpassagen durchgemacht hatten, und deren Kolonien dann, wie die mikroskopische Prüfung ergab, aus Individuen von einheitlich gleichem Typ bestanden. Die Kulturen in flüssigen Nährmedien eignen sich, worauf ich schon früher aufmerksam machte, ganz besonders zu systematischen experimentellen Untersuchungen der bakteriellen Variabilität, weil hier, im Gegensatz zum tierischen Organismus, der ganze Variationsprozeß von seinem Beginn bis zur höchsten Entfaltung und zum vollständigen Wiederabklingen der Abspaltungsvorgänge verfolgt werden kann, und weil man infolge der intensiveren Reizeinwirkung in flüssigen Kulturen, sobald die bakterielle Variabilität ihren Höhepunkt erreicht

hat, einen größeren Formenreichtum erzielt als auf festen Nährmedien (Agar- oder Serumröhrchen). Nur in ganz vereinzelten Fällen, wo Versuche mit flüssigen Kulturmedien nicht zu dem gewünschten Ergebnis führten, zog ich experimentell den tierischen Organismus heran.

Abgesehen von dem oben angeführten Grund — Nachweis derselben Variationsformen bei sehr zahlreichen Stämmen einer Bakterienart — glaubte ich, auf die Einzellkultur als Ausgangspunkt auch deshalb verzichten zu können, weil es mir und anderen Autoren bereits gelungen ist, bei einzelnen Bakterienarten z. B. Typhus- und Ruhrbakterien an Stämmen, die durch die Burrische Methode der Einzellkultur gewonnen waren, genau dieselben Variationsbilder zu erzielen wie an gewöhnlichen, durch einfache Nährbodenpassagen rein gewordenen Kulturen, ferner weil gewisse Bakterienarten, z. B. Choleravibrionen, bei Versuchen zur Gewinnung von Einzellkulturen abstarben. Bei der Darstellung der bakteriellen Variabilität wählte ich folgendes Verfahren, um die für die Praxis bedeutungsvollen Variationsformen zu ermitteln, die durch eine mehr oder weniger weitgehende, erbliche Konstanz ausgezeichnet sind, in der Natur mehr oder weniger verbreitet sich finden und häufig den Eindruck einer besonderen Spezies erwecken; nur diese wichtigen Variationstypen sind bei den nachstehend mitgeteilten Untersuchungen berücksichtigt und näher beschrieben. Entsprechend dem Vorschlag von E. Lehmann möchte ich sie nicht als „Mutanten" bezeichnen, sondern unter dem allgemein gehaltenen Begriff „Varianten" zusammenfassen unter jedesmaliger Erörterung des Grades ihrer erblichen Konstanz. Ich impfte während der optimalen Variationsperiode eines Stammes z. B. von den auf Agar gut gedeihenden Darmbakterien aus älteren Bouillonkulturen auf möglichst frische, gute Nährböden aus und erhielt auf diesen, abgesehen von den gewöhnlichen Mischkolonien, die sich von vornherein aus deutlich verschiedenen Sektoren zusammensetzen, einzelne, meist recht verschiedenartige Kolonietypen von charakteristischem Aussehen (Form, Farbe, Größe), ferner bei großer Variabilität der betreffenden Bakterienart noch einige weitere Variationsformen, die als scheinbare Zwischen- und Uebergangskolonien sich zwischen die vorigen, stark differenten Kolonietypen einschieben und so eine kleine, kontinuierliche Reihe variierter Formen vom Ausgangstyp bis zu den am meisten abweichenden Kolonievarietäten schaffen. Sobald ich jedoch an der Hand von genauen Vererbungversuchen durch Weiterzüchtung eine Analyse sämtlicher differenten Kolonieformen vornahm, ließen sich unschwer folgende 3 Gruppen von Kolonien unterscheiden:

1) Kolonietypen, die bei der Weiterimpfung in Form und Aussehen konstant bleiben und im gefärbten Ausstrichpräparat eine gleichmäßige, einheitliche, bakterielle Zusammensetzung ohne Involutions- bzw. Degenerationsformen aufweisen. Zu diesen zählen auch die sogenannten „ständig abspaltenden oder ständig rückschlagenden Sippen" d. h. Kolonievarianten, die bei jeder weiteren Uebertragung auf dem neuen Nährboden außer ihren eigenen Kolonieformen noch 1—2 weitere abspalten, also ihren eigenen Typ bei diesem Evolutionsprozeß stets miterhalten.

2) Gewisse Zwischenformen, die meist nur bei mikroskopischer Betrachtung eine deutliche Unterscheidung von den vorigen Varietäten gestatten und bei der Weiterzüchtung die Form und das sonstige Aussehen einer der erblich konstanten Varianten annehmen. Es handelt sich bei diesen Formen lediglich um geringe Veränderlichkeitsschwankungen bereits fixierter Kolonievarianten.

3) Regelrechte Mischkolonien, die vielfach ein homogenes Aussehen haben und erst durch eine genaue Prüfung der bakteriellen Zusammensetzung ihren gemischten Charakter verraten. Hierher gehören z. B. Cholerakolonien, die im Ausstrichpräparat neben langen, schlanken, zarten Vibrionen kurze, dicke Schraubenformen, oder neben wohlausgebildeten Individuen zahlreiche, mehr oder weniger vorgeschrittene Involutions- oder Degenerationsformen aufweisen. Impft man von solchen Kolonietypen weiter, so erhält man, entsprechend der gemischten Zusammensetzung, auf den neuen Nährböden differente Kolonieformen, die dann ihrerseits eine gleichmäßige bakterielle Zusammensetzung zeigen.

Im folgenden Teil, der die Untersuchungsergebnisse über die Variabilität verschiedener Bakterienarten des näheren behandelt, sollten einzelnen Abschnitten Abbildungen variierter Formen (Kolonien bzw. Bakterien) eingefügt werden. Diese bildlichen Aufnahmen wurden an der Hand von beobachtetem Material ausgeführt in der Art, daß einmal Platten mit den verschiedenen, noch nicht getrennten Kolonievarietäten wiedergegeben wurden, so, wie diese auf den ersten, unmittelbar mit einem variierenden Bakterienstamm beimpften Nährböden zum Vorschein kommen, ferner in der Weise, daß die verschiedenen Kolonievarianten einer Kultur nach ihrer Trennung und Reinzüchtung erneut auf ein und derselben Nährbodenplatte nebeneinander ausgestrichen abgebildet wurden. Leider muß auf diese wichtigen Abbildungen vorerst verzichtet werden, da ihrer Wiedergabe zu große, durch die derzeitigen Kriegsverhältnisse bedingte Schwierigkeiten im Wege stehen.

Coccaceen.

Während ich mich mit der Frage der bakteriellen Variabilität beschäftigte, kam ein unter diesen Umständen recht interessantes klinisches Material in meine Hände: Von einem Kranken, bei dem Verdacht auf Tuberkulose eines Kniegelenks bestand, wurde stark eiteriges Punktat zwecks Untersuchung auf Tuberkulose eingesandt. Im gefärbten Ausstrichpräparat fanden sich keine Tuberkelbazillen, dagegen sehr reichlich Kokken, und durch Ausstrich aus dem Eiter selbst auf Loefflerschen Serumplatten wurden folgende 4 verschiedenen Kolonieformen von Micrococcus pyogenes isoliert:

1) kleine, orangefarbene Kolonien nach Art des Micrococcus (Staphylococcus) pyogenes aureus,

2) sehr kleine, porzellanweiße Kolonien, wie bei Micrococcus (Staphylococcus) pyogenes albus,

3) sehr kleine, elfenbeinfarbene Kolonien,

4) kleine, cremefarbene Kolonien.

Die Kokken dieser 4 verschiedenen Kolonieformen zeigten weitgehende morphologische Unterschiede: die orangefarbenen Kolonien bestanden aus sehr feinen, kleinen Staphylokokken, die Albus-Formen aus großen, plumpen, in der Mitte dellenartig eingedrückten, häufchenförmig gruppierteu Kokken. Die sehr kleinen, elfenbeinfarbenen Kolonien wurden von ziemlich großen, plumpen Staphylokokken gebildet, die hinsichtlich ihrer Größe zwischen denen der Aureus- und Albus-Kolonien standen und häufig in größeren oder kleineren Paketformen nach Art der Sarcinekokken angeordnet waren. Die größeren, cremefarbenen Kolonien bestanden ebenfalls aus ziemlich großen, plumpen Staphylokokken, jedoch fehlten Paketformen. Auch bei späteren Ausstrichen aus dem gleichen

Eiter wurden die 4 beschriebenen Kolonietypen herausgezüchtet, die hinsichtlich der Keimzusammensetzung dieselben Unterschiede aufwiesen.

In den gefärbten Ausstrichpräparaten des Kniegelenkeiters fanden sich Stellen mit sehr kleinen, zarten Staphylokokken (Aureus-Variante) und oft unmittelbar daneben solche mit großen, plumpen, in der Mitte nabelartig eingezogenen Kokken (Albus-Variante bzw. cremefarbener Kolonietyp), ferner zahlreiche große und kleine Sarcinekokkenformen — elfenbeinfarbene Varietät — vor. Dieses Untersuchungsergebnis erweckte zunächst den Eindruck, als ob eine komplizierte Mischinfektion mit mindestens 4 verschiedenen Kokkenformen vorlag, andererseits bestand die Wahrscheinlichkeit, daß es sich lediglich um Variationsformen einer einzigen Micrococcus-Kultur handelte, zumal durch zahlreiche Beobachtungen die Tatsache festgestellt ist, daß gerade der tierische Organismus Variationsprozesse bei Bakterien häufig auslöst und gewissermaßen die Rolle alter (Bouillon- oder Agar-)Kulturen übernehmen kann. Den Beweis dafür, daß auch hier solche variierte Kolonietypen bzw. Kokkenformen einer einzigen Kultur vorlagen, erbrachten die nachstehenden Untersuchungen. Theoretisch wichtig für die Stellung des tierischen Organismus zur Frage der bakteriellen Variabilität und von allgemeiner Bedeutung für den Mechanismus der Variationsprozesse ist die Feststellung, daß durch den menschlichen Körper hier Abspaltungsvorgänge nicht wie in alten Kulturen lediglich vorbereitet wurden, sondern daß die Umwandlungen, bzw. die Differenzierung in verschiedene Varianten sich bereits im Körper selbst endgültig vollzogen hat, wie die gefärbten Ausstrichpräparate zeigen.

Um den etwaigen genetischen Zusammenhang der 4 verschiedenen Varianten aufzudecken, wurden zunächst die 4 isolierten Kokkenstämme längere Zeit hindurch über Serum- bzw. Agarplatten zwecks Gewinnung reiner Stämme geschickt, hierauf Bouillonkulturen angelegt und aus diesen nach mehrere Wochen langem Stehen bei Brutschrankwärme von 37° Ausstriche in kurzen Pausen auf Agar- bzw. Serumplatten angelegt. Es gelang auf diese Weise ohne besondere Mühe, aus einzelnen Varietätenkulturen neben zahlreichen Ausgangskolonien noch verstreute Kolonien der anderen Typen z. B. von der Albus-Form die sehr kleinen, elfenbeinfarbenen oder vom Aureus-Stamm die kleinen, cremefarbenen Kolonien herauszuzüchten, die sich im Gegensatz zu den Keimen der Ausgangskolonien aus den der neuen Kolonieart entsprechenden Staphylokokken zusammensetzten. Aehnliche Ergebnisse hatten auch Züchtungsversuche aus 10 Tage lang bebrüteten Lackmusmolkekulturen der isolierten Varianten.

Die Prüfung des allgemeinen chemischen Verhaltens der verschiedenen Kolonievarietäten ergab im wesentlichen eine Uebereinstimmung des kulturellen Wachstums, das nur gewisse graduelle Unterschiede zwischen den einzelnen Typen zeigte: so wurde bei 1 Woche langem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° die Lackusmolke von sämtlichen 4 Varianten gerötet und getrübt, ebenso Barsiekow I-Lösung, die zum Teil auch ausgefällt wurde; Barsiekow II-Lösung und Neutralrotagar blieben unverändert. In der Hetschschen Mannitlösung trat bei der orangefarbenen und bei der elfenbeinfarbenen Kolonievarietät eine feine Rötung im äußeren Schenkel der Gärungsröhrchen ein, während die Albus- und die cremefarbene Form die Nährflüssigkeit nicht beeinflußten. In den Zuckerbouillonlösungen (Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon) erfolgte nur Trübung mit Bildung von Bodensatz. Im Verhalten gegen-

über Milch bestand jedoch ein ausgesprochener Unterschied; sie wurde von der Aureus-Form binnen wenigen Tagen regelmäßig koaguliert, von den übrigen Varianten dagegen innerhalb 1 Woche langer Bebrütung noch nicht verändert.

Auch die Untersuchungen auf hämolytische, bzw. hämopeptische Eigenschaften bei den verschiedenen Varianten führten zu deutlichen Unterschieden zwischen den einzelnen Kolonietypen. In 5-proz. Kochsalzaufschwemmungen von Hammelblutkörperchen trat nur in den mit der Aureus-Varietät beimpften Röhrchen innerhalb 24 Stunden beginnende Hämolyse ein, die während der 72-stündigen Beobachtung kräftig fortschritt. Die übrigen Röhrchen zeigten ebenso wie die unbeimpften Aufschwemmungen keine Blutauflösung. Die etwaigen hämoglobinopeptischen bzw. hämopeptischen Fähigkeiten wurden mittels 5-proz. Hammelblutagarplatten geprüft, auf denen die einzelnen Kolonietypen ausgesät wurden. Bei 24 Stunden langer Bebrütung (bei 37°) kam es auf den Blutplatten der Aureus-Form zur Ausbildung eines hellen, vollkommen durchsichtigen Hofes um die Kolonien, also zu ausgesprochener Hämopepsie, während der Nährboden in der Umgebung der Albus- und der cremefarbenen Kolonien auch während der folgenden Tage nicht verändert wurde. Bei der sehr kleine, elfenbeinfarbene Kolonien bildenden Varietät zeigten die Blutplatten rings um die Kolonie binnen 24 Stunden eine transparente, schwach grünlich verfärbte, undurchsichtige Zone, Nährbodenveränderungen, die als charakteristisch für Hämoglobinopepsie, d. i. Abbau des Hämoglobins allein ohne Blutkörperchenstromata, gelten. Die verfärbten Bezirke auf den Blutplatten nahmen während der folgenden Tage an Ausdehnung zu; ferner bildete sich in der unmittelbaren Umgebung der einzelnen Kolonien ein heller, vollkommen durchsichtiger, hämopeptischer Hof, der allmählich an Durchmesser zunahm. Es hat sich somit von den 4 verschiedenen Micrococcus-Varianten nur eine, nämlich die Aureus-Form, als hämolytisch und 2, nämlich die Aureus- und die kleine, elfenbeinfarbene Varietät, als hämopeptisch erwiesen.

Eigenartig sind die serologischen Beziehungen der einzelnen Varietäten zueinander: ein mit der Aureus-Form hergestelltes Kaninchenimmunserum agglutinierte die zugehörigen Staphylokokken noch kräftig bei der Serumverdünnung 1:5000, die Keime der Albus-Varietät gut bei der Serumverdünnung 1:1000, während die Kokken der cremefarbenen und der elfenbeinfarbenen Varianten vom Immunserum bei der Serumkonzentration 1:100 nur noch schwach beeinflußt wurden. Dieses Ergebnis ist um so auffallender, als man bei Variationsversuchen aus der gut agglutinablen Aureus-Variante viel leichter die inagglutinable, cremefarbene Varietät als die ebenfalls gut agglutinierende Albus-Form erhält. Auch spätere Agglutinationsprüfungen, die nach erneuter Abspaltung der beiden inagglutinablen Kolonievaritäten aus den gut agglutinierenden Aureus- und Albus-Varietäten vorgenommen wurden, führten zu dem gleichen Ergebnis. Es hat also eine zunehmende serologische Differenzierung von der Aureus-Variante über die Albus-Form zu der inagglutinablen creme- bzw. elfenbeinfarbenen Variante stattgefunden.

Variierende Meningokokkenstämme bilden auf Agarplatten 2 verschiedene Kolonietypen und zwar einmal die als Normalform angesehenen, sehr kleinen, zarten, graugrünlichen, hell durchscheinenden Kolonien und außerdem sehr kleine, trüb-gelblichweiße, undurchsichtige

Scheibchen. Im gefärbten Ausstrichpräparat beider Varianten findet sich der für Meningokokken charakteristische Polymorphismus in Form beträchtlicher Größendifferenzen der einzelnen Keime; es besteht aber insofern ein deutlicher morphologischer Unterschied zwischen den Kokken der beiden Kolonietypen, als die Kokken der trüben Variante fast ausschließlich zu größeren oder kleineren Paketformen nach Art der Sarcinekokken angeordnet sind. Bei der Weiterimpfung können infolge der großen Labilität der Meningokokken diese Paketformen wieder verschwinden, trotzdem die Koloniebilder ber beiden Varianten sich nicht ändern; die morphologischen Unterschiede zwischen den Kokken der differenten Varietäten kommen dann in anderer Weise zum Vorschein, indem die Keime der trüben Variante relativ größere und plumpere Formen darstellen als die Kokken der sogenannten Normalkolonien. Beide Kokkenvarietäten sind gramnegativ. Das biochemische Verhalten der beiden Varietäten auf verschiedenen Zuckernährböden ist gleich: die maltose- und dextrosehaltigen Nährmedien werden infolge Säurebildung gerötet, der lävulosehaltige Nährboden bleibt blau. Serologisch dagegen besteht ein deutlicher Gegensatz zwischen beiden Variationsformen: es werden von verschiedenen Meningokokkenimmunsera regelmäßig nur die Kokken der zarten, hell durchscheinenden Kolonieform agglutiniert, während die Keime der trüben Form auch bei stärkeren Serumkonzentrationen unbeeinflußt bleiben.

Rückschläge bzw. Variationserscheinungen überhaupt sind bei den Meningokokken infolge ihres leichten Absterbens schwer zu verfolgen und werden trotz der großen Labilität dieser Keime erst in älteren, an der Grenze der Lebensfähigkeit stehenden Kulturen beobachtet.

Bei der weiteren Verfolgung früherer Untersuchungen über die Variabilität der Farbstoffbildung von Kokken, von denen ich bisher Micrococcus (Staphylococcus) pyogenes aureus und albus, ferner Micrococcus citreus behandelte, konnte ich bei einem Stamm von Micrococcus roseus, der als gewöhnlicher Luftkeim nur bei Zimmerwärme gut wuchs, nach Aussaat aus alten Agar- oder Bouillonröhrchen auf Agarplatten, die nach der Beimpfung etwa 4—5 Tage bei Zimmertemperatur stehen blieben, folgende 4 verschiedenartige Kolonietypen isolieren:

1) Mittelgroße, trockene, unregelmäßig umrandete, rosafarbene Kolonien, deren Oberfläche ein netzförmiges Balkenwerk aufweist, sodaß eine typische Rosettenform entsteht. Diese Kolonien werden von großen Staphylokokken gebildet.

2) Kleinste, runde, saftige, dunkelrosafarbene Kolonien mit glatter, glänzender Oberfläche. Sie setzen sich aus kleinen Staphylokokken zusammen.

3) Kleine, runde, saftige, glattrandige, bräunlichrosa gefärbte Kolonien mit ebenfalls glatter Oberfläche. Diese Kolonien bestehen aus Staphylokokken, die bezüglich ihrer Größe zwischen der 1. und 2. Variante stehen.

4) Kleine, runde, saftige, glattrandige, grauweißlich gefärbte Kolonien mit glatter Oberfläche, deren Kokken denen der 3. Kolonievarietät gleichen.

Bei den Umwandlungs- oder Abspaltungsvorgängen waren infolge der Farbdifferenzen die bei Mischkolonien häufig in Sektorenform angeordneten Bestandteile der einzelnen Kolonietypen besonders gut erkennbar. Rückschläge bzw. neue Variationsprozesse setzten bei den isolierten Varietäten unter den bekannten Bedingungen wieder ein.

Ausgehend von alten Agarkulturen, gelang es mir, bei Sarcina lutea auf frisch beimpften Agarplatten, die anschließend an die Aussaat mehrere Tage bei Zimmertemperatur standen, neben zahlreichen mittelgroßen, saftigen, hellgelben Ausgangskolonien noch vereinzelte, kleinste, zarte, braungelbe Kolonien herauszuzüchten, die bei der Fortimpfung ihre Farben- und Größendifferenz beibehielten. Auch bezüglich ihrer Keimzusammensetzung bestanden zwischen diesen beiden Varietäten gut ausgeprägte Unterschiede: die großen, saftigen, hellgelben, ursprünglichen Kolonieformen setzten sich aus gleichmäßig großen, dicken, plumpen, in typischer Paketform angeordneten Kokken zusammen, die sehr kleinen, braungelben Kolonien wurden von kleinen und kleinsten, sehr feinen, zum Teil ebenfalls in Paketform gelagerten Kokken gebildet.

Cholera.

Bei früheren Untersuchungen hatte ich auf experimentellem Wege durch Aussaat aus längere Zeit hindurch bei 37° bebrüteten Bouillonkulturen bei einer großen Zahl frisch isolierter und älterer Cholerakulturen nach dem Einsetzen von Variationsvorgängen auf Agarplatten meist 3 scharf voneinander abgrenzbare Kolonieformen beobachten können, und zwar 1) die für Cholera als charakteristisch geltenden, hellen, bläulich durchscheinenden Kolonien, 2) gelbweiße, undurchsichtige, in ihrem Wachstum an Bact. coli erinnernde Kolonien und 3) Ringformen, die aus einem gelblichweißen, undurchsichtigen Zentrum und einer hellen Randzone bestehen und im allgemeinen weniger häufig als die beiden anderen Arten auftreten. Durch die eingehenden Arbeiten Eisenbergs wurde die Zahl der Varietäten noch um eine weitere differente Form vermehrt, nämlich durch die von ihm an 2. Stelle genannte — die dunkle, gewulstete, knopfartig prominente 3. Form Eisenbergs, die in der Regel kleiner ist als die helle Varietät, dürfte dem von mir als 2. Kolonietyp angeführten entsprechen — als Uebergangsform bezeichnete, die etwas erhabener gewölbt ist als die 1. Art, wenig durchscheinend, bei mikroskopischer Betrachtung eine sehr feine, radiäre Streifung aufweist. Im übrigen machte Eisenberg darauf aufmerksam, daß ursprünglich ganz gleich erscheinende Formen bei der Weiterimpfung gelegentlich verschiedene Veränderungen erleiden, und daß schwer einzureihende Zwischenformen erscheinen können, die jedoch keine erbliche Konstanz besitzen, sondern „phänotypisch bedingte Modifikationen des mutierten Typus“ darstellen. Gelegentlich der bakteriologischen Durchuntersuchung großer, mit Cholera stark verseuchter Transporte von Kriegsgefangenen im Quarantänelager Hammerstein wurden von mir in zahlreichen Fällen bereits auf den unmittelbar mit den verdächtigen Stühlen beimpften Elektivnährböden (Hämoglobinextrakt-Alkali-Soda Agar) ebenso wie auf Conradi-Drigalskischen Platten, als einzige Cholerakolonieform überaus feine Zwergkolonien gefunden, die infolge ihrer von den gewöhnlichen Cholerakolonien stark abweichenden Kolonien auf den Nährböden leicht übersehen werden. Diese Zwergkolonien, die auf den verschiedensten Nährmedien (3-proz. alkalischer Choleraagar, Lackmus-Laktose-Agar, Endo-Nährboden, gewöhnlicher Agar) in Form von äußerst feinen, kokkenkolonienähnlichen Scheibchen wuchsen und selbst auf den für die Entwickelung von Choleravibrionen so günstigen Elektivnährböden innerhalb 24 Stunden kaum Stecknadelkopfgröße erreichten im Gegensatz zu den durchschnittlich

3—5 mm Breite messenden, gewöhnlichen Cholerakolonien, blieben auch bei der Weiterzüchtung auf den verschiedensten Nährmedien hinsichtlich Form und Größe durchaus konstant. Sie setzten sich aus sehr zarten, schlanken Recurrensspirillen ähnlichen Vibrionenketten zusammen und stellten somit eine ganz bestimmte Varietät von Choleravibrionen dar.

Diese aus der praktischen Untersuchungstätigkeit hervorgegangene Beobachtung legte die Frage nahe, ob es nicht möglich sei, auch auf experimentellem Wege, ausgehend von irgendeiner bekannten Varietät einer Cholerakultur, diese neue, bisher nicht beschriebene Kolonieform, bzw. noch andere unbekannte Varianten zu gewinnen. Für diese Versuche wählte ich mehrere frisch aus dem Körper Cholerakranker isolierte Kulturen und impfte in Zwischenräumen von wenigen Tagen aus den bei 37⁰ gehaltenen Bouillonkulturen, die jeweils mit dem Bruchteil einer Kolonie eines infolge zahlreicher Agarpassagen sicher reinen Cholerastammes angelegt waren, auf gewöhnliche Agarplatten aus. Als die Abspaltungsvorgänge ihren Höhepunkt erreichten, der zeitlich bei den einzelnen Kulturen zwischen mehreren Wochen und einigen Monaten schwankte, zeigte sich auf ein und derselben Agarplatte entsprechend der stark entwickelten Labilität der Choleravibrionen, die im Gegensatz zu den anderen Bakterienarten große Neigung zu Involutions- und Degenerationsformen besitzen, und entsprechend ihrer großen Veränderlichkeitsbreite hinsichtlich der Kolonieformen eine größere Zahl in Form und Farbe stark voneinander abweichender Kolonien. Sie ließen sich bei der Weiterzüchtung unschwer in 2 Gruppen teilen: die einen, von mir früher als Mutationsformen bezeichneten bleiben bei kurzfristiger Weiterimpfung erblich konstant; die anderen wechseln gewöhnlich bei jeder Uebertragung auf neue Nährmedien ihr scheinbar charakteristisches Aussehen. Bei diesen letztgenannten handelt es sich einmal um sogenannte Zwischenformen, die sich trotz des homogenen Aussehens der Kolonien schon mikroskopisch nicht aus einheitlich gebauten Individuen zusammensetzen und daher bei der Weiterimpfung, entsprechend der verschiedenartigen bakteriellen Zusammensetzung, sich in mehrere erblich konstante Kolonievarietäten auflösen. Läßt man solche Kolonien einige Tage altern, so treten in ihnen auch Sektoren von verschiedenem Aussehen auf, wie dies für Mischkolonien charakteristisch ist. Ferner liegen mehr oder weniger ausgeprägte Abweichungen, sogenannte Modifikationen, eines bestimmten, fixierten Variationstyps vor, die im Laufe der Fortzüchtung dann gelegentlich den betreffenden Kolonietyp in charakteristischer Weise zum Vorschein kommen lassen. Wie schon früher betont, war die Ausprägung der verschiedenen Kolonievarietäten um so schärfer, je besser und geeigneter die Nährmedien waren.

Im Laufe der Weiterzüchtung erwiesen sich folgende Kolonieformen bei den von mir benutzten Cholerastämmen als besondere, erblich konstante Typen, die zum Teil noch mehrere Untertypen umfassen: 1) Mittelgroße, glattrandige, für Cholera als „normal“ geltende, helle, bläulich durchscheinende Kolonien, die sich aus langen, zarten, gut gekrümmten und gleichmäßig sich färbenden Stäbchen zusammensetzen. 2) Diesen ähnlich ist eine 2. Varietät, die in Form von mittelgroßen, mattgrauen, saftigeren, weniger durchscheinenden Kolonien mit kürzeren, etwas plumperen, gleichmäßig sich färbenden Vibrionen wächst und der „Uebergangsform“ Eisenbergs entsprechen dürfte. 3) Sogenannte Ringformen, die mit 2 deutlich voneinander abgrenzbaren, erblich gut fixierten Untertypen vertreten sind. Beide stellen mittelgroße, zarte Scheibchen dar;

die einen bestehen aus einem kleinen, blaugrauen Zentrum und ziemlich breiter, hellgrauer, bläulich durchscheinender Randzone; die andere Ringkolonieform besitzt ein ziemlich großes, gelblichweißes (bei durchfallendem Lichte blaßgelbes) Zentrum und eine schmale, trübgraugrünliche, undurchsichtige Randpartie. Mikroskopisch werden die hellen Ringkolonien von langen, sehr schlanken, gut gekrümmten und gleichmäßig sich färbenden Stäbchen mit Neigung zur Ausbildung von langen, feinen Fäden gebildet; die trüben Kolonien (2. Unterform) bestehen aus langen, mitteldicken, schlechter sich färbenden, häufig fadenbildenden Vibrionen. 4) Kleine, trübe, gelblichweiße, knopfartig prominente, trockene, Coliähnliche Kolonien, wesentlich kleiner als die Formen des 1. bis 3. Typs. Sie setzen sich aus kurzen, plumpen, gut gekrümmten, segmentiert sich färbenden Stäbchen zusammen. Diese Variante wurde von mir, zum Teil gemeinsam mit Gildemeister, wiederholt als einzige Cholerakolonieform aus den Fäzes von Cholerainfizierten herausgezüchtet. 5) Etwas größere, matttrübe, graugrünliche, nicht durchscheinende, stärker als die gewöhnlichen hellen Formen gewölbte Kolonien, die der Farbe nach zwischen dem 2. und 4. Typ stehen. Sie zeigen in der Regel einen sehr schmalen, hellgrauen Saum und bestehen aus kurzen, mitteldicken, schwach gekrümmten, meist gut sich färbenden Stäbchen. Häufig sind Involutionsformen vorhanden. 6) Mittelgroße, trockene, trübgraue, flache Kolonien, mit schwach durchscheinendem, nabelartig eingezogenem Zentrum und ringförmiger, gewulsteter Randzone, so daß die Circumvallatus-Form entsteht. Die Vibrionen dieser Kolonie verhalten sich bezüglich Form und Färbbarkeit wie die bei dem Typ 5 erwähnten Bakterien. 7) Zwergformen: Diese Formen sind scharf zu trennen von den sogenannten Kümmerformen, die gelegentlich bei der Weiterzüchtung eines Typs auftreten und entweder alle Kolonien der Varietät oder nur einzelne betreffen können, bei der anschließenden Ueberimpfung jedoch auf guten Nährböden die für diese Kolonieform übliche Größe sofort wieder erreichen. Zu den Zwergformen gehören einmal äußerst feine, punktförmige, stark lichtbrechende, graugrünliche (bei durchfallendem Licht mit den Rändern goldgelb leuchtend) Kolonien, die nach 24 Stunden Bebrütung erst die Größe von feinsten Streptokokkenkolonien aufweisen. Läßt man diese Kolonien entweder bei Zimmertemperatur, noch besser bei 37 °, weitere 24 Stunden stehen, so bildet sich um sie ein heller, mattgrauer, schwach durchscheinender Ring, während das aus der ursprünglichen Kolonie bestehende Zentrum der gealterten Kolonie gelblichweiß, stark gefältelt und trocken wird und knopfartig der vergrößerten Kolonie aufsitzt. Impft man von der hellen Randzone der mindestens 48 Stunden alten Kolonie ab, so wachsen auf dem neuen Nährboden ausschließlich sehr kleine, schwach durchscheinende, der Uebergangsform (2. Kolonietyp) ziemlich ähnliche Kolonien; impft man von dem Zentrum der Kolonie ab, so entwickeln sich einmal sehr zahlreiche, überaus feine, punktförmige, stark lichtbrechende Zwergkolonien, ferner vereinzelte, sehr kleine, hell-graugrünliche Scheibchen nach Art der Randzonenkolonien. Diese letztgenannte Form wird ständig bei der Weiterzüchtung der 24 Stunden alten Zwergkolonien vereinzelt abgespalten, so daß die Zwergform als „ständig rückschlagende Sippe“ aufzufassen ist. Solche Bilder wurden von mir in zahlreichen Fällen von Cholerainfektionen auf den frisch beimpften Platten beobachtet, während gleichzeitig die anderen bekannten Cholerakolonieformen fehlten. Die kleineren, hell-graugrünlichen Randzonenkolonien sind bei kurzfristiger Weiterzüchtung erblich

konstant und zeigen erst bei alternden Kulturen Rückschläge in einen der oben erwähnten Typen z. B. in die 2. Kolonieform. Mikroskopisch-bakteriell setzen sich die Zwergformen wie die Randzonenkolonien, vollkommen gleichartig zusammen und zwar aus stark geschlängelten, ziemlich dicken, spirillenähnlichen und teilweise schlecht sich färbenden Vibrionenketten bezw., wenn es durch mehrmalige, abwechselnde Weiterzüchtung auf flüssigen und festen Nährböden gelingt, die Kettenformen zu beseitigen, aus sehr kurzen, dicken, plumpen, abschnittsweise oder bipolar sich färbenden, gut gekrümmten Vibrionen. 8) Eine recht eigenartige Varietät stellen die „irisierenden" Kolonieformen dar. Sie erinnern, wenn man von ihrer geringen Größe absieht, an die von mir schon früher bei den Varianten des Bact. enteritidis Gärtner beschriebene Varietät, die innerhalb 24 Stunden ständig variiert und perlmutterartig glänzend leuchtet. Es handelt sich bei diesem Cholerakolonietyp um überaus kleine (Zwergformen), stark irisierende, perlmutterartig glänzende Kolonien, die bei der Weiterzüchtung sich ständig in 3 Formen aufspalten, also zu den ständig rückschlagenden Varietäten gehören. Man findet daher: 1) die äußerst kleine, irisierende Uebergangsform, 2) mittelgroße, hellgraue, bläulich durchscheinende Kolonien, welche den „normalen", für Cholera als charakteristisch geltenden Formen entsprechen, 3) Mischformen d. h. kleine, glattrandige, die aus irisierendem Zentrum und hellgrauer, bläulich durchscheinender Randzone bestehen, also in einer Kolonie vereinigt die Unterformen 1 und 2 aufweisen. Bei der Weiterzüchtung entstehen aus der mittelgroßen, der „normalen" ähnlichen Varietät fast ausschließlich wieder solche Formen, während die irisierenden, äußerst feinen Kolonieformen sich regelmäßig in alle 3 vorerwähnten Unterformen aufspalten. Mikroskopisch setzt sich die mittelgroße 2. Kolonieform gleichmäßig aus sehr langen, äußerst zarten, gut gekrümmten und gut sich färbenden Vibrionen zusammen. Die 1. und 3. Unterart bestehen teils aus sehr langen, schlanken, gut gekrümmten teils aus kurzen, mitteldicken, schwach gekrümmten, gleichmäßig sich färbenden Bakterien. Die irisierende Kolonievariante bildet ein Gegenbeispiel zu dem von Jacobsen beschriebenen Typhusstamm, der infolge starker Wachstumshemmung überwiegend sehr kleine, punktförmige Kolonien auf dem Lackmus-Laktose-Agar entwickelte und daneben ständig vereinzelte, größere Normalformen abspaltete, aus denen bei der Weiterzüchtung stets nur Typhuskolonien von normaler Größe und charakteristischer Beschaffenheit hervorgingen. 9) Eine besondere Art von knopfbildenden Formen: sie stellen kleine, helle, bläulich-durchscheinende, zarte Kolonien dar, bei denen teils auf den Kolonien selbst, teils von ihrem Rand aus auf den Nährboden übergehend, binnen 48 Stunden regelmäßig feinste Knopfkolonien aufschießen. Impft man von diesen Sekundärkolonien ab, so entwickeln sich aus ihnen etwas größere, trübgraue Kolonien mit großem, geblichweißem Zentrum und schmaler, trübgrauer Randzone, die bei kurzfristiger Weiterzüchtung ihr Aussehen konstant bewahren und im Gegensatz zu den Mutterkolonien, keinen Knopf zu bilden vermögen. Werden die hellen Ausgangskolonien auf neue Agarplatten übertragen, so bewahren sie ihr charakteristisches Aussehen, jedoch beginnt innerhalb der angegebenen Zeit sofort wieder die Knopfbildung. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die hellen, durchscheinenden Kolonien aus kurzen, ziemlich feinen, gut gekrümmten Vibrionen bestehen, während die Bakterien der trüben Knopfkolonien etwas plumpere Formen darstellen. Was die Ausbildung von knopfartigen

oder in Form von Ausläufern auftretenden Sekundärkolonien überhaupt anlangt, so hat Eisenberg bereits auf das Vorkommen heller, zirkulärer Randkrausen oder hervorsprossender Halbkreise an manchen älteren, dunkleren Kolonien, ferner auf sekundäre Oberflächenkolonien bei verschiedenartigen älteren Kolonien hingewiesen und festgestellt, daß diese Wachstumserscheinungen bei der Fortzüchtung immer den Typus der Mutterkolonien aufweisen. Diese Art von Knopfbildung ist also von jener bei der Varietät 9 verschieden und wird häufig beobachtet. Impft man von knopfartig aufsitzenden Sekundärkolonien oder von den häufig auftretenden Auswüchsen am Rande der Kolonie ab, so erhält man in der Regel wieder Kolonieformen vom Aussehen der Grundkolonie. Besonders günstig für die Ausbildung von sekundären Oberflächenkolonien scheinen die Verhältnisse auf zuckerhaltigen Nährböden, dem Endo-Agar und dem Conradi-Drigalskischen Lackmus-Laktose-Agar, zu liegen, wo diese Erscheinungen häufig bei Ringformen, den Coli-Kolonien ähnlichen und den Uebergangsformen auftreten, im Gegensatz zu den Blutelektivnährböden, wo Knopfbildung überhaupt nicht vorkommt. Abgesehen von dem ständig knopfbildenden 9. Kolonietyp, sind die Sekundärkolonien auch bei den anderen Variationstypen nicht durchweg von einheitlicher Beschaffenheit: bei der Circumvallatus-Form (6. Typ) entwickeln sich häufig bei der Weiterimpfung der im Aussehen scheinbar ganz gleichartigen Sekundärkolonien teils Tochterkolonien in Form, Farbe und Zusammensetzung ähnlich den Mutterkolonien, teils solche, die der als 5. Typ beschriebenen Variante entsprechen. Erwähnt sei, daß man die eben beschriebene Mannigfaltigkeit von verschiedenen Kolonieformen nicht annähernd beobachtet, wenn bei der Darstellung der Abspaltungsvorgänge als Ausgangsmaterial statt der Bouillon- alte Agarkulturen verwendet oder wenn die Vibrionen aus dem menschlichen Organismus herausgezüchtet werden. Es werden in diesen beiden Fällen, sofern überhaupt Variabilitätserscheinungen auftreten, in der Regel nur 2—3 differente Kolonietypen auf den beimpften Nährböden aufgefunden.

Hinsichtlich der Beweglichkeit bestanden weitgehende Unterschiede: in der Regel erwiesen sich nur die Vibrionen der sogenannten „normalen“ Formen, ferner des 2. und 5. Kolonietyps als gut beweglich, während die übrigen, die starke Neigung zu Fadenbildung zeigten, auch bei wiederholter Prüfung unbeweglich waren.

Was die Frage der sogenannten atavistischen Rückschläge betrifft, so zeigen, abgesehen von den ständig abspaltenden kleinen Typen 7, 8 und 9 (Zwergform, irisierende Form und knopfbildende Form), die verschiedenen Varietäten bei kurzfristiger Weiterimpfung dauernd erbliche Konstanz. Läßt man Agarkulturen der verschiedenen Varianten altern, so setzen bei den einzelnen Kolonietypen innerhalb verschieden langer Zeit neue Abspaltungen ein. Dieser Prozeß wird wesentlich beschleunigt, wenn man Bouillonkulturen wählt. Die Abspaltungsvorgänge führen nur zum Teil zu der sogenannten „normalen“ Cholerakolonieart zurück, und es entwickeln sich häufig außer der jeweiligen Ausgangskolonieform noch eine oder zwei der anderen oben beschriebenen Varietäten. Es spaltet z. B. die Circumvallatus-Form häufig Kolonieformen des 5. Typs sowie die gelblichweißen, Coli artigen des 3. Typs ab; aus den helleren Ringformen entstehen neben vorwiegend gleichartigen vereinzelte trübere Ringformen usw. auf dem neuen Nährboden.

Von besonderer Bedeutung sind die Wachstumsformen der einzelnen Kolonievarietäten auf den Nährböden, die in der praktischen Cholera

diagnose verwendet werden; denn diese Bilder müssen, um ein Uebersehen von Cholerakolonien und dadurch eine Fehldiagnose zu vermeiden, dem Untersucher, wie Bail mit Recht betont hat, bis zu einem gewissen Grade geläufig sein. Ich habe bereits in früheren Arbeiten darauf hingewiesen, daß schon auf den ersten, mit verdächtigem Material beimpften Nährböden verschiedenartige Kolonieformen von Cholera nebeneinander auftreten können, daß man ferner, wie von Gildemeister und mir berichtet wurde, durchaus nicht selten ausschließlich stark von der gewöhnlichen Form abweichende Kolonietypen z. B. die auf Agar trüben, Coli-ähnlich wachsenden Formen oder nur Zwergformen (Baerthlein und Grünbaum) vorfindet, die feinsten Kokkenkolonien ähnlich aussehen und niemals den Verdacht erwecken, daß es sich um Cholerakolonien handeln könne. Das Auftreten von Variationserscheinungen bei Cholera gewinnt in den Fällen erhöhte Bedeutung, in denen klinische Symptome bei den Infizierten überhaupt fehlen oder schon abgeklungen sind, wenn also die Frage der etwaigen Bazillenausscheidung mithineinspielt.

Während die verschiedenartigen Kolonievarietäten auf Agarplatten recht charakteristisch ausgeprägt sind, treten die Unterschiede auf anderen Nährböden zum Teil viel weniger hervor, wobei jedoch gleich betont sei, daß bei dieser Weiterzüchtung die Unterschiede der Kolonien an und für sich nicht verloren gehen, sondern bei der Rückimpfung auf Agar sofort wieder mit der alten Deutlichkeit zum Vorschein kommen. Wenn man von unwesentlichen Größenunterschieden der Kolonien und geringen Farbdifferenzen (z. B. rauchbraun und graubraun) absieht, lassen sich auf Choleraelektivnährböden (Hämoglobinextrakt-Alkali-Soda-Agar) in der Hauptsache folgende differente Koloniearten voneinander abgrenzen: 1) mittelgroße, saftige, graubraune, schwach durchscheinende Kolonien; hierher gehören die Typen 1, 2, 3 und 4 (helle Form, Uebergangsform, Ringform und trübe Form); 2) kleinere, saftige, graubraune Kolonien; dieses Wachstum zeigen die Typen 5, 7b und 9 (Coli-ähnliche Kolonie, helle Randzonenkolonie und knopfbildende Form); 3) kleine, saftige, trübgraugrüne Formen beim Kolonietyp 6 (Circumvallatus-Form); 4) sehr kleine, knopfartig hervorragende, stark gefältelte, trockene, trübhellgraue, undurchsichtige Kolonien beim Typ 7 (Zwergform); diese Kolonien haben hier, ebenso wie auf Endo- und Conradi-Drigalski-Agar, die Fähigkeit verloren, während der folgenden Tage eine helle Randzone auszubilden; 5) äußerst feine, punktförmige, durchscheinende Streptokokkenkolonien ähnliche Scheibchen; hierher gehören 2 Formen von Typ 8 (irisierende und Mischkolonien). Von Wichtigkeit ist der Umstand, daß sämtliche Kolonietypen, einschließlich der sehr kleinen Zwergformen, auf den Choleraelektivnährböden innerhalb 48 Stunden an Größe wesentlich zunehmen und dann lediglich wegen etwaiger geringer Größe wohl kaum mehr übersehen werden. Aus der verschiedenartigen Wachstumsenergie der einzelnen Varietäten während 24-stündiger Züchtung erklärt sich wohl auch die von verschiedenen Beobachtern mitgeteilte Erscheinung, daß sich innerhalb 24 Stunden auf den für die Isolierung von Cholerakeimen aus verdächtigem Material benützten Nährböden nicht selten noch kein Wachstum von Vibrionen feststellen läßt, nach 48 Stunden aber plötzlich gut entwickelte Kolonien vorgefunden werden. Es haben in der Zwischenzeit eben die kleineren Varietäten unter den Cholerakolonien entsprechend ausreifen können. Für die bakteriologische Untersuchungstätigkeit ergibt

sich daraus die Notwendigkeit, unter allen Umständen Nährböden, die mit verdächtigem Material, insbesondere mit solchem von gesunden Bazillenausscheidern, beimpft wurden, nach 48 Stunden einer nochmaligen Durchsicht auf etwaige, inzwischen voll entwickelte Cholerakolonien zu unterziehen. Aehnlich wie auf dem Hämoglobinextrakt-Alkali-Soda-Agar liegen die Verhältnisse bei dem Endo-Agar und bei dem Lackmus-Laktose-Agar, auf denen nach der Ueberimpfung gleichfalls in geringem Maße die Unterschiede zwischen den einzelnen Kolonievarietäten eines Cholerastammes nachweisbar sind. Auf den Endo-Platten wachsen die verschiedenen Kolonietypen 1) in Form von mittelgroßen, saftigen, im Zentrum hellrosa bis dunkelrosa gefärbten, mit trübweißlichem Rand versehenen Kolonien; hierher gehören die Varietäten 1, 2, 3, 4 und 5 (helle, Uebergangs-, Ring-, trübe, Coli-ähnliche und matttrübe, graugrünliche Formen); 2) in Form von kleinen, den vorigen im Aussehen gleichen Kolonien, welche durch die Typen 6, 7b und 9 (Circumvallatus, helle Randzonen- und knopfbildende Formen) vertreten sind; 3) als kleinste, Kokkenkolonien ähnliche, rosafarbene, trockene Kolonien erscheinen die Zwergformen (Typ 7a), die während der nächsten Tage noch stärker prominent und dunkelrosa gefärbt werden und eine rosettenartig gefältelte Oberfläche annehmen; 4) äußerst feine, punktförmige, schwach rosafarbene, vom Nährboden gut abstreifbare Kolonien werden von der irisierenden Form einschließlich der zugehörigen Mischform gebildet, die auch während der folgenden Tage noch recht klein bleibt, aber stets vereinzelt größere, dem normalen Typ entsprechende Kolonien aufweist.

Auf dem Drigalski-Conradischen Lackmus-Laktose-Agar wachsen die Variationstypen 1, 2, 3 und 5 (normale, Uebergangs-, Ring-, und matttrübe, graugrünliche Kolonieformen) als mittelgroße, hellgraublaue Kolonien, die Variante 4 (trübe Form) als kleine, trübweißlichblaue, undurchsichtige Kolonien. Die Circumvallatus-Form bildet kleine, trübe, weißlichblaue, trockene Kolonien, die Zwergformen des 7. Kolonietyps äußerst feine, bröckelige, prominente, Kokkenkolonien ähnliche, mattweißblaue Scheibchen und die irrisierende 8. Varietät vorwiegend sehr feine, zarte, hellgraublaue Kolonieformen und daneben vereinzelte größere, hellblaue, schwach durchscheinende, der normalen Form entsprechende Kolonien; die knopfbildende 9. Varietät entwickelt auf jenen Nährböden sehr kleine, zarte, dunkelblaue Kolonien.

Das Wachstum in Bouillon ist bei den einzelnen Varietäten gleichfalls verschieden: innerhalb 5 Tage rufen die Ringformen nur geringe bis mittelstarke, gleichmäßige Trübung der Lösung hervor, die Zwergformen, und zwar sowohl die kleinen, trockenen Kolonien wie die sekundären, aus der Randzone entstehenden starke, gleichmäßige Trübung der Bouillon; die erstgenannten bilden gleichzeitig noch eine derbe Haut. Von den hellen, normalen Kolonien und den Uebergangsformen wird nur mittlere bis starke Trübung der Bouillon ohne Hautbildung bedingt, ebenso von der Coli-Kolonienähnlich wachsenden und der knopfbildenden Kolonieform. Bei den irisierenden und der Circumvallatus-Kolonieart kommt es in der Nährflüssigkeit zu geringer, gleichmäßiger Trübung und Bildung eines dicken Oberflächenhäutchens. Die Vibrionen der trüben 4. Kolonieform erzeugen in der Bouillon nur schwache Trübung und gleichzeitig eine dicke, schwartenähnliche Haut. Aehnlich starke Unterschiede finden sich zwischen den einzelnen Kolonietypen hinsichtlich der Fähigkeit, Indol zu bilden (Cholera-Rotreaktion). In

den 6 Tage lang bei 37° gehaltenen Bouillonkulturen lassen sich nach Zusatz von Schwefelsäure folgende Farbabstufungen feststellen: eine tief bordeaurote Verfärbung der Flüssigkeit tritt bei den Kulturen der 1., 4. und 8. Kolonieart auf, also bei den hellgrauen, durchscheinenden Normalformen, bei den Coli-Kolonien ähnlichen und den irisierenden Kolonien, und eine rosarote Farbe bei den Kolonietypen 5 und 6 (trübe, graugrünliche und Circumvallatus-Form). Die Bouillon nimmt hellrosa Färbung bei den Ringformen und bei den Uebergangsformen an, Orangefarbe bei der knopfbildenden 9. und bei den hellen Randzonenkolonien der Zwergformen. Bei den Ringformen kommt es nur zu einer schwach bräunlichgelben Farbentwickelung in der Bouillon.

Die Wirkungsweise der verschiedenen Varianten einer Cholerakultur gegenüber frischen Hammelblutkörperchen wurde sowohl in flüssigen wie auch festen Nährböden geprüft. Die erzielten Ergebnisse entsprachen vollkommen der bereits früher von mir festgestellten Beobachtung, daß die durch Bakterien in beiden Nährbodenarten hervorgerufenen Veränderungen keinesfalls miteinander identisch sind, daß sie vielmehr die 3 deutlich voneinander abgrenzbaren Vorgänge der Hämolyse, der Hämoglobinopepsie und Hämopepsie umfassen. Im Verhalten der einzelnen Cholerakolonietypen bestanden sowohl zwischen den einzelnen Varietäten wie auch hinsichtlich der Art der angewandten (flüssigen bzw. festen) Nährböden deutliche Unterschiede. Bei den Versuchen mit flüssigen Nährböden wurde folgende Technik gewählt: Je $^1/_5$ Oese einer 24-stündigen Agarkultur von Cholera wurde in 1 ccm phys. Kochsalzlösung verrieben; dazu wurden je 5 ccm einer 5-proz. frisch zubereiteten Hammelblutkörperchenaufschwemmung gegeben und die Mischung im Brutschrank bei 37° gehalten. Im Verlaufe einer 72-stündigen Beobachtung, an die anschließend eine Aussaat auf Agar zur Prüfung auf Reinheit der Blutaufschwemmungen vorgenommen wurde, kam es nur bei einer Varietät, nämlich der Circumvallatus-Form, zu kräftiger Hämolyse, d. h. zum Austritt von unverändertem Blutfarbstoff aus den Blutkörperchen bei erhaltenen Stromata, ein Prozeß, der sich nur in flüssigen Nährböden abspielt. Bei den übrigen 8 Varianten zeigten, ebenso wie bei der Kochsalzkontrolle, die Lösungen nur den dunklen Bodensatz, der aus den zu Boden gesunkenen Hammelbluterythrozyten bestand, und darüber eine fast klare Flüssigkeit. Es handelt sich also hier um Varietäten eines, in der Regel nicht hämolytisch wirkenden Cholerastammes. Diese Tatsache, daß bei gewöhnlich nicht blutlösenden Cholerakulturen in der Regel die trübwachsenden — auch die Circumvallatus-Form steht den trüben Kolonievarietäten nahe — im Gegensatz zu den hellen Typen hämolytisch wirken, daß ferner bei den blutlösenden Cholerakulturen wiederum die trübwachsenden Varianten viel rascher und kräftiger hämolysieren, als die zugehörigen hellen Kolonieformen, habe ich bereits in einer früheren Arbeit näher erörtert.

Wesentlich anders war das Ergebnis auf den festen Blutnährböden, von denen 5 Proz. Hammelblutkörperchen enthaltende Agarplatten verwendet wurden. Innerhalb dreier Tage bildete sich auf den mit den Kolonietypen 2, 4, 5, 6 und 7 beimpften Blutplatten und zwar am raschesten bei der Circumvallatus-Variante, ein vollkommen durchsichtiger Hof um die einzelnen Kolonien; es kam also auf diesen Nährböden zu deutlicher Hämopepsie d. h. zum vollständigen Abbau des ganzen Blutes (des Hämoglobins und der Stromata). Auf den mit den Varietäten 1, 3, 8 und 9 beimpften Hammelblutplatten trat nur eine

Aufhellung des Nährbodens in der Umgebung der Kolonien, also nur Hämoglobinopepsie, d. h. Verdauung des Blutfarbstoffes ein, bei der die Nährmedien hämoglobinfrei und nur transparent wurden, die Blutkörperchenstromata aber erhalten blieben.

Die Prüfung des Peptonisierungsvermögens in Gelatinestichkulturen, die 14 Tage lang bei Zimmertemperatur gehalten wurden, ergab nur bei der 5. Variante, also bei der sogenannten trübgraugrünlichen Form, eine kräftige Verflüssigung und bei der 9., ständig knöpfebildenden Kolonieform eine schwache Verflüssigung, während bei den übrigen Choleravarianten keine Peptonisierung des Nährbodens erfolgte.

So beträchtlich sich in der praktischen Untersuchungstätigkeit die Schwierigkeiten hinsichtlich der kulturellen Identifizierung der Cholera (Kolonieform, Vibrionenform) infolge der weitgehenden Variabilität dieser Keime gestalten können, so günstig liegen die Verhältnisse bezüglich der serologischen Prüfung. Während bei der Benützung von Agarkulturen einzelne Varietäten, wie die Ringformen, die Circumvallatus-, die Coli-Kolonien ähnlich wachsenden Typen und die Zwergformen, Spontanagglutination aufwiesen, wurden die Vibrionen sämtlicher 9 verschiedenartigeu Kolonietypen nach Züchtung auf den gerade in der Praxis meist verwendeten Cholera-Elektivnährböden (Hämoglobinextrakt-Alkali-Soda-Agar) von Choleraimmunsera stets gut agglutiniert, und dabei hinsichtlich des Umfanges der Agglutination nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen differenten Kolonietypen gefunden. So wurden z. B. die Vibrionen der Varianten 1, 4, 5, 6 und 9 von einem Choleraimmunserum bis zu dessen Höchsttiter 1:5000 kräftig ausgeflockt, die Keime der Varianten 2, 3 und 7 dagegen noch bei einer Serumverdünnung 1:1000 deutlich agglutiniert.

Typhus.

Bei den Variationsversuchen mit Typhusbakterien erzielte ich, ausgehend von 2—3 Wochen alten, bei 37° gehaltenen Bouillonkulturen, zunächst Variationsformen, die in ihren Koloniebildern mit den von mir früher bei Typhuskulturen gefundenen vollkommen übereinstimmten. So bildeten z. B. Typhusstämme nach dem Einsetzen von Abspaltungsvorgängen gleichzeitig rundliche, bläulich durchscheinende, mit fein gezähntem Rande und geriffelter Oberfläche ausgestattete Kolonien, die aus langen, feinen, gut beweglichen und gleichmäßig sich färbenden Stäbchen mit Neigung zu Fadenbildung bestanden, und daneben etwas kleinere, runde, glattrandige, trübweißlichgrünliche Kolonien, die sich aus sehr kurzen, plumpen, gleichfalls gut beweglichen, teilweise schlecht sich färbenden Stäbchen ohne Fadenbildung zusammensetzten. Andere Typhuskulturen spalteten sich in folgende 2 Unterarten: 1) kleine, runde, bläulich durchscheinende Kolonien mit langen, schlanken, gleichmäßig sich färbenden und Fäden von verschiedener Länge bildenden Stäbchen; 2) kleine, runde, zarte, trübgelbweißliche, undurchsichtige Kolonieformen mit sehr kurzen, plumpen, ebenfalls zu Fadenbildung neigenden, aber meist schlecht sich färbenden Stäbchen. Auf den für die Differentialdiagnose der Typhus-Coli-Gruppe gebräuchlichen Nährböden (Lackmusmolke, Barsiekow I-, Barsiekow II-Lösung, Traubenzuckerbouillon, Milchzuckerbouillon, Lackmus-Mannitlösung nach Hetsch, Neutralrotagar und Milch) und hinsichtlich der Agglutinabilität zeigten sämtliche Varietäten die charakteristischen Eigenschaften der Typhusbakterien.

Bei späterer Aussaat aus ähnlichen Bouillonkulturen, die inzwischen unter Bebrütung bei 37° 2—3 Monate alt geworden waren, gestaltete sich das Variationsbild wesentlich reicher und bunter. So fanden sich bei einem Typhusstamm (25) auf derselben Agarplatte folgende verschiedene, scharf voneinander abgrenzbare Kolonieformen, die bezüglich ihrer morphologischen Zusammensetzung, ihres Koloniebildes und ihrer serologischen Eigenschaften zum Teil weitgehende Verschiedenheiten zeigten: 1) Große (3—4 mm Durchmesser), flache, unregelmäßig umrandete, grauweißliche, mäßig trübe Kolonien mit radiär geriffelter Oberfläche. Die Bakterien dieses Kolonietyps stellten kurze bis mittellange, mitteldicke, gut sich färbende, unbewegliche Stäbchen ohne Fadenbildung dar. Bei der Weiterzüchtung spaltete diese Kolonieform neben überwiegend Ausgangsformen ständig vereinzelte, kleinere, mehr rundliche und weniger zackige, trübgelblichweiße, undurchsichtige Kolonien ab, die sich gleichmäßig aus sehr kurzen, dicken, plumpen, schlecht sich färbenden, größtenteils unbeweglichen Stäbchen ohne Fadenbildung zusammensetzen. Während also die großen, helleren Kolonieformen des 1. Typs zu den ständig spaltenden Sippen gehören, erwies sich dieser 2., von dem 1. bei jeder Uebertragung auf neue Nährböden abgezweigte Kolonietyp bei kurzfristiger Weiterzüchtung als erblich konstant uud entwickelte auf neuen Agarplatten stets nur Kolonien derselben Varietät. Kulturell verhielten sich beide Unterarten wie echte Typhusstämme: innerhalb 48 Stunden wurde also die Lackmusmolke schwach gerötet und getrübt. Barsiekow I- und Hetschsche Mannitlösung zeigten Rötung und starke Trübung bzw. Ausfällung, Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon Trübung ohne Gasbildung; Barsiekow II-Lösung, Neutralrotagar und und Milch blieben unverändert. In gewöhnlicher Bouillon trat bei beiden Varianten gleichmäßige Trübung ohne Häutchenbildung binnen 48 Stunden ein. Die Untersuchung auf Indolbildung mittels Zipfelscher Tryptophanlösung verlief negativ. In serologischer Beziehung erwiesen sich die Bakterien des 1. Kolonietyps gegenüber hochwertigen Typhusimmunsera (Titergrenze 20000) als inagglutinabel (bei Beobachtung nach 2 Stunden geringe Ausflockung bei Serumverdünnung 1:100, keine Agglutination bei Verdünnung 1:500); die 2. Variante war hypagglutinabel und zeigte nach mehrstündigem Stehen gute Ausflockung bei Serumverdünnung 1:1000 und feinkörnige, aber noch deutliche Agglutination bei einer Verdünnung 1:5000. Von Interesse dürfte die Beobachtung sein, daß bei der bakteriologischen Untersuchung von Stuhl eines Typhuskranken auf den ersten, zur Aussaat der Fäzes benutzten Conradi-Drigalski-Platten beide Arten von Typhuskolonien, von denen sich die große Form bei näherer Prüfung wiederum als ständig abspaltende Unterart herausstellte, nebeneinander, dagegen keine von sogenannten normalen Kolonieformen aufgefunden wurden.

Als 3. besondere Kolonievarietät bei Typhus (25) wurden mittelgroße, rundliche, blaugrau durchscheinende Kolonien mit feingezähntem Rand und geriffelter Oberfläche abgespalten, die sich aus mittellangen, schlanken, feinen, gleichmäßig sich färbenden und gut beweglichen Stäbchen zusammensetzten, welche kürzere und längere, feine Fäden bildeten.

An weiteren differenten Kolonietypen fanden sich noch folgende: 4) Kleine (1 mm Durchmesser), rundliche, glattrandige, blaugrau durchscheinende Kolonien, die den als normal geltenden Kolonieformen bei Typhus entsprechen dürften. Ihre bakterielle Zusammensetzung war insofern nicht einheitlich, als sich in einer Kolonie nebeneinander mittel-

lange und lange, feine Stäbchen, wie bei der 3. Variante, und außerdem noch kurze bis mittellange, mitteldicke, gut sich färbende, lebhaft bewegliche Stäbchen, beide mit Neigung zu Fadenbildung, feststellen ließen. Trotz der dauernd morphologisch gemischten Zusammensetzung blieb dieser Kolonietyp bei der Weiterzüchtung ebenfalls konstant und spaltete nicht, wie man zunächst erwarten sollte, die 3. Kolonieform ab. 5) Kleine, runde, glattrandige, graugrünliche, schwach getrübte Kolonien mit gelbem Zentrum, die von sehr kurzen, dicken, stark plumpen, segmentiert sich färbenden, beweglichen Stäbchen gebildet werden. 6) Kleine, annähernd rundliche, trübgrünlichgraue, undurchsichtige Kolonien mit gelbem Zentrum, schwachgezähntem Rand und geriffelter Oberfläche. Sie setzen sich aus kurzen, mitteldicken, gut sich färbenden, lebhaft beweglichen Stäbchen zusammen. 7) Mittelgroße, graugrünliche, unregelmäßig zackig umrandete, schwach getrübte, im Zentrum schwach gelblich gefärbte Kolonien mit feinem, hellem Saum und radiär geriffelter Oberfläche, die aus sehr kurzen bis kurzen, mitteldicken, beweglichen Stäbchen bestehen. Dieser Kolonieform im Aussehen ziemlich ähnlich ist der 8. Variationstyp. Er stellt trübe, mehr runde Kolonien dar, die von sehr kurzen bis kurzen, dicken, plumpen, zum Teil kokkenähnlichen, schlecht sich färbenden, beweglichen Stäbchen gebildet werden.

Auch diese letztgenannten Varietäten 3—8, die hinsichtlich ihrer Form und bakteriellen Zusammensetzung bei kurzfristiger Weiterimpfung durchaus erblich konstant bleiben, zeigen auf den Differentialnährböden das oben beschriebene, für Typhus charakteristische Wachstum. In Bouillon erfolgt überall gleichmäßige Trübung ohne Hautbildung binnen 48 Stunden. Impft man auf andere Nährböden, z. B. auf Lackmus-Laktose-Agar über, so sind die Unterschiede zwischen den einzelnen differenten Kolonieformen ebenfalls nachweisbar, jedoch weniger deutlich ausgeprägt als auf Agar, und zwar bestehen Unterschiede sowohl hinsichtlich der Kolonieform wie auch bezüglich der Farbe der Kolonien. Während z. B. die Varianten 2, 3 und 4 tiefdunkelblaue Kolonien bilden und die Typen 7 und 8 in Form von trübweißlichblauen Kolonien wachsen, findet man bei den Kolonien der Unterarten 1 und 6 ein violettes Zentrum und eine blaue Randzone. Auch hier gilt die bei den Choleravarianten beobachtete Tatsache, daß beim Wiederauftreten von Abspaltungsvorgängen nicht Rückschläge direkt zu den sogenannten Normalkolonien erfolgen, sondern neben Kolonien des Ausgangstyps vereinzelt solche von anderen Varitäten auf den neuen Nährböden gefunden werden. Impft man z. B. aus 8 Tage lang bei 37° bebrüteten Lackmusmolkekulturen der 2. Variante auf frische Agarplatten über, so entwickeln sich auf dem neuen Nährboden, neben zahlreichen Kolonien der 2. Unterart, noch solche vom 7. Kolonietyp und aus Kulturen der 1. ständig abspaltenden Variante fast nur noch Kolonien der 2. Varietät und vereinzelt solche der Ausgangsform (1. Variante). Bei den übrigen Kolonietypen der Typhuskultur 25 wurden innerhalb dieser 8-tägigen Bebrütungszeit überhaupt keine neuen Variationsprozesse ausgelöst. Bezüglich der Agglutinabilität zeigen dle Varianten 3—7 sämtlich gute serologische Beeinflussung bis zur Titergrenze des Immunserums; die 8. Unterart ist dagegen hypagglutinabel und wird innerhalb 2 Stunden von einer Serumverdünnung 1:1000 deutlich, von einer solchen 1:5000 noch eben erkennbar ausgeflockt.

Recht eigenartige Variationsformen fanden sich bei einem aus Typhusstuhl gezüchteten Stamm, der auf den unmittelbar mit verdächtigem

Material beimpften Blauplatten zahlreiche, in Form und Größe stark voneinander abweichende Kolonietypen bildete. Es wuchsen auf dem Conradi-Drigalski-Nährboden:

1) mittelgroße, runde, glattrandige, durchscheinende, dunkelblaue Kolonien,

2) etwas kleinere, saftigere, trübweißlichblaue Kolonien,

3) kleinste, weißlichblaue, trübe Zwergkolonien,

4) sehr zahlreiche Mischkolonien von sehr unregelmäßiger, absonderlicher Gestalt, die sich aus 2 verschiedenartigen Bestandteilen, und zwar aus zarter, dunkelblauer und saftigerer, trübweißlichblauer Kulturmasse zusammensetzten. Diese Kolonien stellten teils Halbmonde von verschieden großem Durchmesser, teils sektoren- oder rhomboidartige, teils splitterförmige Koloniegebilde von ganz verschiedener Größe dar, so daß Formen von größter Mannigfaltigkeit entstehen und keine dieser Kolonien der anderen gleicht. Die helle, zarte Kulturmasse ist an dem Aufbau jener vielfach an Verstümmelungen erinnernden Kolonien meist in der Art beteiligt, daß sie als äußerst zarter, schmaler Saum sich an den vorwiegend aus trübblauer, saftiger Kulturmasse bestehenden Hauptteil der Kolonie anschmiegt und z. B. bei den trübweißlichblauen Halbmondformen einen schmalen, kaum sichtbaren, dunkelblauen Saum an der konkaven Seite der Kolonie darstellt. Bei den splitterartigen Mischkolonien sitzt der trübe Kolonieanteil häufig wie eine erhabene Blattrippe der Kolonie auf oder findet sich als gewulsteter Rand vor.

Impft man von diesen verschiedenartigen Kolonietypen auf Agarplatten über, so erhält man nachstehende differente Kolonieformen:

1) mittelgroße, runde, zarte, schwach durchscheinende Kolonien mit mittellangen, feinen, schlanken Stäbchen,

2) etwas kleinere, trübgraugrünliche Kolonien, die aus kurzen, ziemlich dicken, plumpen Bakterien bestehen.

Diese beiden Varianten sind bei der Weiterimpfung erblich konstant und behalten Form, Farbe und bakterielle Zusammensetzung bei.

3) Mischkolonien von dem oben beschriebenen Formenreichtum. Der helle Koloniebestandteil entspricht im Aussehen der Kulturmasse der 1. Variante, der trübgraugrünliche Kolonieanteil der Kulturmasse der 2. Variationsform.

Impft man von dem trüben Koloniebestandteil einer Mischform ab, so wachsen fast ausschließlich runde, trübgraugrünliche Kolonien vom 2. Typ und daneben ganz vereinzelte Mischformen; setzt man die Abimpfung von den neuentstandenen, runden, trüben Kolonien auf weitere Nährböden fort, so erhält man auf den frischen Agarplatten nur noch trübe Kolonien, keine Mischformen mehr. Die bei der ersten Uebertragung noch gebildeten vereinzelten Mischkolonien dürften auf Spuren von hellem Kulturmaterial zurückzuführen sein, das bei der Abnahme des Impfmaterials von den Nährböden jener trüben Kulturmasse beigemengt wurde. Wenn man von dem helleren, zarteren Kolonieanteil auf neue Agarplatten überimpft, entwickeln sich auf diesem Nährboden, ebenso wie bei jeder weiteren Abimpfung, fast ausschließlich Mischkolonien und nur vereinzelt trübe Kolonien der 2. Varietät, die aus beigemengtem, trübem Kulturmaterial hervorgehen dürften. Entsprechend der Zusammensetzung aus 2 verschiedenen Kulturbestandteilen, bestehen die Mischformen auch bakteriell aus 2 verschiedenen Elementen; der trübgraugrüne Kolonieteil wird ebenso wie die 2. Kolonieform von kurzen, ziemlich dicken, plumpen Bakterien gebildet; der hellere Anteil

besteht, ähnlich wie der 1. Kolonietyp, aus mittellangen, feinen, schlanken Stäbchen.

Als 4. besondere Kolonieform fanden sich auf den Agarplatten kleinste, Kokkenkolonien ähnliche, runde, trübgraugrünliche Kolonien, die sich aus kurzen, dicken, ziemlich plumpen Stäbchen zusammensetzten. Impft man von dieser 4. Variante weiter, so wachsen auf dem neuen Nährboden

1) zahlreiche, feinste Ausgangskolonien,

2) zahlreiche, runde, mittelgroße, schwach durchscheinende Kolonien des 1. Typs,

3) zahlreiche, kleinste Mischkolonien, jedoch von anderer Beschaffenheit als die an 3. Stelle oben genannten Mischformen.

Diese neuen Mischkolonien bestehen in der Hauptsache aus kleinsten, trübgraugrünlichen Kolonien, denen hauben- oder mantelartig größere, schmale, granulierte, runde Kolonien aufsitzen. Diese Randkolonien nehmen während der folgenden Tage wesentlich an Größe zu und bilden dann den Hauptteil jener Zwillingskolonien. Gleichzeitig entwickelt sich auch bei der Mehrzahl der am 1. Tage noch reinen Zwergkolonien des 4. Typs während der folgenden Tage an einer oder mehreren Stellen des Kolonierandes ein schmaler, heller Saum (Sekundärkolonien), wie ihn die Mischkolonien bereits von Anfang an besitzen. Die Mischkolonien der 4. Varietät bestehen ebenfalls aus 2 verschiedenen bakteriellen Elementen: der trübere Kolonieanteil wird von kurzen, plumpen Stäbchen, der hellere von kurzen bis mittellangen, mitteldicken Stäbchen gebildet. Die von der 4. Variante bei der Weiterzüchtung abgespaltenen, mittelgroßen Kolonieformen, die hier an 2. Stelle genannt sind, zeigten bei kurzfristiger Weiterimpfung erbliche Konstanz, erwiesen sich als identisch mit der oben beschriebenen 1. Kolonievariante und spalteten keine Mischformen ab. Impft man von dem trüben Anteil der kleinsten Mischkolonien (4. Variante) ab, so entwickeln sich auf dem neuen Nährboden wiederum die 3 Unterarten (kleinste Zwergformen, mittelgroße, schwach durchscheinende Kolonien und kleinste Zwillingskolonien). Wählt man den helleren, haubenartig aufsitzenden Bestandteil der sehr kleinen Doppelkolonien zur weiteren Uebertragung, so entstehen auf dem neuen Nährboden fast ausschließlich die mittelgroßen, schwach durchscheinenden Kolonien der 1. Variante.

Die Keime sämtlicher Kolonieformen sind gut beweglich; kulturell und serologisch (Agglutination) verhalten sich sämtliche Varianten und deren Unterarten wie echte Typhuskeime.

Paratyphus B.

Ein recht interessantes Ergebnis brachten die Untersuchungen über die Variabilität der Paratyphus B-Bakterien. Ich hatte bereits früher festgestellt, daß die zahlreichen, zur Hogcholeragruppe (Paratyphus B-Gruppe) gehörigen Stämme voneinander verschiedene Variationsbilder zeigen und sich auf Grund derselben in 3 besondere Untergruppen von variierenden Kulturen einteilen lassen:

I. Variationsgruppe: Stämme, die teils in Form von großen, trüben, aufgefaserten Kolonien mit längeren, schlanken Stäbchen, teils in Form von kleinen, hellen, durchscheinenden, glattrandigen Kolonien mit kurzen, plumpen, dicken Bakterien wachsen.

II. Variationsgruppe: Stämme, welche kleine, blaugrau durchscheinende, glattrandige Kolonien mit kurzen, mittelschlanken Stäbchen und daneben kleine, trübe, schmutzigweißliche Kolonien mit sehr kurzen, dicken, plumpen, kokkenähnlichen Stäbchen bilden.

III. Variationsgruppe: Stämme, die sich teils in mittelgroße, blaugrau durchscheinende, schwach schillernde, glattrandige Kolonien mit sehr kurzen, dicken, plumpen Bakterien, teils in etwas kleinere, glattrandige, perlmutterartig irisierende, trübere Kolonien mit langen, dicken, zu Fadenbildung neigenden Stäbchen aufspalten.

Im Laufe der weiteren Untersuchungen zeigte sich ferner, daß einzelne Kulturen der Hogcholeragruppe bei gelegentlich neu auftretenden Abspaltungsvorgängen nicht stets dasselbe Variationsbild entfalten, sondern daß mitunter Stämme, die früher z. B. die Kolonietypen der II. Variationsgruppe aufwiesen, späterhin Kolonietypen entwickeln, die der I. Variationsgruppe entsprechen.

Die vorstehend mitgeteilten Beobachtungen erfuhren durch die Versuche, die mit frisch aus dem Körper Paratyphuskranker isolierten Kulturen ausgeführt wurden, hinsichtlich der Zahl von verschiedenartigen Kolonieformen, wie auch bezüglich der morphologischen Differenzen der Bakterien eine wesentliche Erweiterung. Es gelang, durch Aussaat aus mehrere Wochen alten, bei 37° gehaltenen Bouillonkulturen auf Agarplatten bei ein und demselben Stamm jeweils folgende verschiedenartige Kolonieformen zu isolieren, die bei kurzfristiger Weiterzüchtung (auch bei einer mehr als 14 Tage betragenden Pause) erbliche Konstanz in ihren zum Teil recht verschiedenen Eigenschaften besaßen: 1) Sehr große (bis zu 15 mm Durchmesser), flache, schwach durchscheinende, bröckelige, trockene, graugrünliche Kolonien mit zackigem Rande und kleinem, etwas trüberem, leicht knopfförmigem Zentrum, die aus sehr kurzen, ziemlich plumpen, gut sich färbenden Stäbchen bestehen und selbst in jungen, 6 Stunden alten Bouillonkulturen unbeweglich sind. Diese Kolonieform dürfte mit der v. Lingelsheim als Q-Form beschriebenen und auch von Gildemeister gefundenen identisch sein. Die Geißelfärbung nach Zettnow ergab, daß diese unbeweglichen Bakterien der 1. Variante ihre Geißeln nicht verloren haben. 2) Kleine, runde, glattrandige, blaugrau durchscheinende, helle Kolonien mit kurzen, plumpen, gleichmäßig sich färbenden, gut beweglichen Stäbchen. 3) Kleine, runde, glattrandige, trübe, schmutziggrauweißliche, Bact. coli ähnliche Kolonien, die sich aus ziemlich langen, feinen, gut beweglichen Stäbchen mit Neigung zu Fadenbildung zusammensetzen. 4) Größere, stark ausgezackte, mattrübe, graugrünliche Kolonien, die von etwas kürzeren, plumpen, nur zum Teil beweglichen Bakterien gebildet werden. 5) Größere, runde, mattrübe, graugrünliche Kolonien, die aus sehr kurzen, dicken, plumpen, gut beweglichen Stäbchen bestehen. 6) Große (bis 1 cm Durchmesser), unregelmäßig umrandete, graugelbliche, undurchsichtige Kolonien (Weinblattform) mit geriffelter Oberfläche, die sich aus langen, schlanken, gut beweglichen Stäbchen zusammensetzen.

Wie bis zu einem gewissen Grade das Aussehen der Kolonien von der Beschaffenheit des Nährbodens abhängig ist, mag das Beispiel des 1. Variationstyps zeigen: auf weniger günstigem Agar wächst diese Kolonieform mit stark aufgefaserter und geriffelter Oberfläche (stark radiäre Fältelung), ist bröckelig und sehr trocken, dabei schwer verreibbar; auf gutem Agar bildet diese Variante feuchtere, leicht verreibbare und

wenig gefältelte Kolonien. Die Agglutinabilität wird jedoch durch die Güte des Nährbodens nicht beeinflußt.

Bei Uebertragung auf verschiedene andere Nährböden wie Endo- oder Lackmus-Laktose-Agar blieben die einzelnen Varietäten in ihrer Form konstant, ebenso wie bei der Fortzüchtung auf gewöhnlichem Agar. Kulturell zeigten sie auf den für die Differentialdiagnose der Typhus-Coli-Gruppe gebräuchlichen Nährmedien übereinstimmend ein für Paratyphus B-Bakterien charakteristisches Verhalten. Es wurde also die Lackmusmolke zunächst gerötet und getrübt und zeigte nach 2 bis 3 Tagen einen von der Oberfläche der Flüssigkeitssäule nach der Tiefe zu sich ausbreitenden Farbenumschlag in Blau. In Barsiekow I-Lösung erfolgte Rötung und Gerinnung; Barsiekow II-Lösung blieb stets unverändert. In der Hetschschen Mannitlösung trat Rötung, Gerinnung und Gasbildung, in Traubenzuckerbouillon Trübung und Gasbildung ein, während Milchzuckerbouillon nur getrübt wurde. In der Milch erfolgte Aufhellung und Alkalisierung, im Neutralrotagar Entfärbung, Gasbildung und Fluoreszenz; Indol (Zipfelsche Tryptophanlösung) konnte nirgends nachgewiesen werden.

Sehr verschieden war das Verhalten der einzelnen Varietäten bei der serologischen Prüfung. Während bei der größeren Zahl der verschiedenen Kolonietypen die Bakterien von den 4 benützten Paratyphus B-Immunsera (Kaninchen- und Eselimmunsera) prompt bis zur Titergrenze ausgeflockt wurden, erwiesen sich die unter 1 und 4 beschriebenen Kolonieformen (sehr große, graugrünliche und ziemlich große, stark zackige, mattrübe Kolonien) stets als inagglutinabel; nur bei der starken Serumkonzentration 1:100 zeigten sie eine gewisse serologische Beeinflussung, die indessen bei Serumverdünnung 1:500 schon wieder negativ ausfiel. Die 1. Variante ließ sich außerdem schwer verreiben und zeigte öfters Spontanagglutination.

Entsprechend dem agglutinatorischen Verhalten verliefen auch die mit den agglutinablen und inagglutinablen Varietäten und hochwertigen Paratyphus B-Immunsera vorgenommenen Absättigungsversuche, bei denen folgende Technik angewandt wurde: 5 ccm einer Paratyphus B-Serumverdünnung von 1:100 wurden mit je 3 Oesen einer frischen Agarkultur versetzt und dann 1 Stunde lang bei 37° im Brutschrank aufbewahrt. Nachdem die Flüssigkeit kräftig zentrifugiert war, wurde die obenstehende, klare Serumlösung abgegossen und auf den Agglutiningehalt ausgewertet. Dabei ergab sich, daß in den Serumverdünnungen, die mit Bakterien des 1. inagglutinablen Kolonietyps vorbehandelt waren, die Agglutinine vollkommen erhalten blieben, daß also das Serum gegenüber den agglutinablen Varietäten denselben Grenztiter zeigte, wie früher. Die mit dem 2. (agglutinablen) Variationstyp abgesättigten Serumverdünnungen ließen dagegen mit den agglutinablen Paratyphus B-Varietäten nur bei der Serumkonzentration 1:100 deutliche, bei einer solchen von 1:500 noch schwache Agglutination erkennen; die Agglutinine waren also in diesem Falle zum größten Teil herausgenommen worden. Die Komplementbindungsmethode versagte insofern, als die inagglutinable 1. Variante auch bei schwacher Antigenlösung stets unspezifische Hemmung gab. Dieser 1. Kolonietyp stellt anscheinend eine sehr weitgehende Veränderung der normalen Form dar. Dies geht auch daraus hervor, daß Versuche, mit Hilfe dieser Varietät ein Immunserum zu gewinnen, welches entweder die zugehörige oder die übrigen Kolonievarietäten hätte beeinflussen können, fehlschlugen. Es hatte somit diese Variante

nicht nur bezüglich ihrer agglutininbindenden, sondern auch in ihrer agglutinogenen Eigenschaft eine tiefgreifende Umstimmung erfahren. Wesentlich anders liegen dagegen die Verhältnisse bei der ebenfalls inagglutinablen 4. Varietät: Ein mit diesem Kolonietyp immunisiertes Kaninchen lieferte ein Serum, das mit Ausnahme der 1. Variante alle übrigen Varietäten, darunter die von den anderen Paratyphus B-Immunsera nicht agglutinierte, für die Immunisierung benutzte 4. Kolonieform, gut ausflockte. Im Einklang damit stand auch der Ausfall der Komplementbindungsversuche, bei denen die Varietäten 2—6 mit dem Immunserum der inagglutinablen 4. Varietät im Gegensatz zu einem als Kontrolle benützten Typhusstamm und der unspezifisch hemmenden 1. Variante eine deutlich abgestufte Komplementablenkung gaben.

Die einzelnen Variationsformen besitzen beim Paratyphus eine recht beträchtliche, erbliche Konstanz, und es bedarf hier nicht der kurzfristigen Nährbodenpassagen wie bei der Cholera, um die isolierten Kolonieformen dauernd als selbständige Varietäten zu erhalten. Erst nach wochenlangem Stehen der beimpften Agarröhrchen oder bei entsprechend langem Altern von Bouillonkulturen beobachtet man sogenannte Rückschläge: es treten bei Aussaat aus alten Kulturröhrchen auf den neuen Nährsubstraten z. B. neben sehr zahlreichen Ausgangskolonien vom 2. Typ noch vereinzelte Kolonieformen vom 3. oder 6. Typ auf und umgekehrt. Ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Fähigkeit, zurückzuschlagen, besteht zwischen dem an 1. Stelle genannten Kolonietyp und den übrigen Variationsformen der Paratyphus B-Bakterien. Auch bei langem Stehenlassen von Agar- und Bouillonkulturen erwies sich diese Varietät anscheinend zunächst als irreversibel. In mehrere Monate lang bei 37° bebrüteten Bouillonröhrchen, deren Inhalt während dieser Zeit sich durch Eintrocknung bedeutend verringerte, traten nur insofern gewisse Variationsvorgänge auf, als sich bei Aussaat aus den Bouillonröhrchen, die mit der sehr großen, flachen, schwach durchscheinenden, zackig umrandeten, graugrünlichen Kolonieform (1. Variante) beimpft waren, auf den Agarplatten neben diesen hellen Ausgangskolonien noch vereinzelte, sehr große, flache, trübgelblichweiße, in der Farbe an Bact. coli erinnernde Kolonien entwickelten, die im übrigen bezüglich der Form und Größe den Ausgangskolonien vollkommen entsprachen. Auch die Bakterien, aus denen sich diese hellen und trüben Kolonieformen zusammensetzten, zeigten im wesentlichen gleiche Form und Größe, nur waren sie bei der trüberen Unterart noch etwas plumper. Die gleiche Erscheinung wurde auch nach Ueberimpfung aus alten Agarkulturen auf neue Nährböden beobachtet. Bei der isolierten, trüben Varietät gelang es später, durch Impfung aus alten Bouillon- oder Agarröhrchen auf neue, frische Nährböden wieder den Rückschlag zu der helleren Variante zu erzielen.

Ich versuchte nunmehr bei meinen weiteren Untersuchungen, durch möglichst intensive Reizeinwirkung auf jene anscheinend irreversiblen Varianten eine weitgehende Aenderung oder Umstimmung des Idioplasmas zu erreichen, so daß die Möglichkeit zur Auslösung von neuen Variationsprozessen näher rückte. Zu diesem Zweck wurden Bouillonröhrchen, die mit je einer der beiden Varietäten jenes inagglutinablen 1. Kolonietyps beimpft waren, nahezu 3 Monate bei 37° bebrütet und dann, um ein völliges Eintrocknen der Flüssigkeit zu verhüten, für die folgenden Monate bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Während in zugeschmolzenen Kulturröhrchen, in denen auch keine Eintrocknung statt-

finden konnte, wie ich früher schon zeigte, bereits nach kurzer Zeit anscheinend keinerlei Veränderungen der Lebensbedingungen für Bakterien erfolgen und die eingeimpfte Bakterienart oft 6—8 Jahre lang ihre Kolonieform unverändert bewahren kann, waren bei dieser Art der Fortzüchtung in bebrüteten Bouillonkulturen die Keime durch die Erschöpfung des Nährbodens, die eigenen Stoffwechselprodukte, durch die allmählich in der Flüssigkeit infolge des Alterns auftretenden Umsetzungsprodukte, durch die Endotoxine der abgestorbenen und aufgelösten Bakterien usf. stärkster Reizeinwirkung ausgesetzt. In Zwischenräumen von 8 Tagen wurden regelmäßig Ausstriche auf Agarkulturen angelegt. Nachdem die Bouillonkulturen mehrere Monate lang bebrütet waren, wurden bei der Aussaat auf den neuen Nährböden nebeneinander die obenerwähnten, helleren und trüberen, gleichgestalteten Kolonieformen vorgefunden. Erst nach $5^1/_2$ Monate langem Stehen der Bouillonröhrchen, einer Zeitdauer, während der die Flüssigkeit auf etwa $^1/_6$ ihrer urspünglichen Mengen zurückging und einen reichlichen, dunkelgelben Bodensatz aufwies, entwickelten sich nach der Ueberimpfung aus einzelnen Röhrchen auf den Agarplatten, neben den sehr großen, flachen, trockenen Kolonien mit zackigen Rändern noch verstreute, kleine, bzw. mittelgroße Kolonien, die bei näherer Prüfung sich als 2. Variationstyp, d. h. kleine, runde, blaugrau durchscheinende, helle Kolonien bzw. als 6. Varietät d. i. bröckelige, unregelmäßig umrandete, trübgraugrünliche Kolonien herausstellten, kulturell auf den Differentialnährböden wie Paratyphus B-Bakterien wuchsen und von Paratyphus B-Immunsera prompt bis zur Titergrenze agglutiniert wurden. Gelegentlich wurde auch noch die inagglutinable 4. Variationsform d. s. große, stark zackige, mattrübe, graugrünliche Kolonien, abgespalten. Außer von diesen verschiedenen Paratyphus-Variationsformen, die als Rückschläge der 1. Variante aufzufassen sind, wurden auf den beimpften Agarplatten damals und auch während der folgenden Wochen nach Ausstrichen aus den alten Bouillonkulturen noch vereinzelte, kleine, runde, glattrandige, schwach blaugrau durchscheinende Kolonien gefunden, die einen weiteren Variationstyp darstellen und ein auffallendes kulturelles und serologisches Verhalten zeigten.

Diese Kolonien setzten sich aus sehr kurzen, mitteldicken, gut sich färbenden Stäbchen zusammen, die selbst in ganz jungen (6 Stunden alten) Bouillonkulturen unbeweglich blieben und auch durch längere, kurzfristige Weiterzüchtung in Bouillon und durch Tierpassagen nicht beweglich wurden, obwohl sie, wie die Geißelfärbung nach Zettnow zeigte, im Besitze von Geißeln waren. Auf Conradi-Drigalski-Agar wuchsen sie in Form von sehr kleinen, zarten, dunkelblauen, matt durchscheinenden Typhuskolonien ähnlichen Scheibchen. Auf den für die Differentialdiagnose der Typhus-Coli-Gruppe gebräuchlichen Nährmedien wies diese Variante während der ersten 48 Stunden überraschenderweise ein für Typhusbakterien charakteristisches Wachstum auf: die Lackmusmolke wurde fein gerötet und getrübt; Barsiekow I-Lösung zeigte Rötung und Ausfällung, Barsiekow II-Lösung, Milch und Neutralrotagar blieben unverändert. Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon wurden schwach getrübt ohne Gasbildung, in der Hetschschen Mannitlösung kam es nur zur Rötung und Ausfällung, nicht zur Gasbildung. Die Prüfung auf Indolbildung in Bouillon bzw. Zipfelscher Tryptophanlösung verlief negativ. Nach 48 Stunden erfolgte in der Lackmusmolke noch eine Veränderung, die an Paratyphus B-Bakterien erinnerte: diese Nährlösung zeigte den für jene Bakterien charak-

teristischen Farbenumschlag in Blau. Im Gegensatz zu den übrigen glattrandigen Varianten dieses Paratyphus B-Stammes fiel bei dem neuen Typ sowohl auf Agar wie auf den Zuckernährböden (Conradi-Drigalski- und Endo-Agar) der beim Altern von Paratyphus B-Kulturen auftretende, vom Kolonierand aus sich bildende Schleimwall weg.

Im Einklang mit den eigenartigen kulturellen Eigenschaften dieser neuen Variante stand das auffallende serologische Verhalten: mehrere Stämme dieser Varietät, die von einzelnen, aus der alten Bouillon zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Kolonien angelegt waren, wurden von verschiedenen Paratyphus B-Immunsera viel schwächer agglutiniert als die anderen agglutinablen Varianten jenes Paratyphus B-Stammes. Die Agglutination z. B. mit einem Paratyphus B-Immunserum vom Grenztiter 3000 verlief deutlich bei Serumverdünnung 1:500, war bei 1:1000 noch erkennbar, bei 1:3000 negativ. Erwähnt sei, daß die Bakterien dieses Kolonietyps an und für sich nur eine feinkörnige Ausflockung und zugleich verlangsamte Agglutination aufwiesen, so daß zwar in den stärkeren Serumkonzentrationen ziemlich rasch eine Ausflockung eintrat, für die höheren Verdünnungen jedoch eine Beobachtung von etwa 6—10 Stunden bei Zimmertemperatur erforderlich war. Dieselben Kulturen der neuen Varietät wurden gleichzeitig von einem hochwertigen Typhus-Immunserum, das die übrigen agglutinablen Paratyphus B-Varianten, z. B. den 2. Typ, noch schwach bei Serumverdünnung 1:500 beeinflußte, fast bis zur Titergrenze (1:20000), d. i. bis zur Serumverdünnung 1:10000, agglutiniert; sie verhalten sich also serologisch wie echte Typhusstämme. Von hochwertigen Gärtner-Immunsera wurden die Bakterien dieses neuen Typs nur schwach bei der Serumkonzentration 1:100 ausgeflockt.

Bemerkenswert erscheint folgende Beobachtung: Läßt man eine mit verschiedenen Verdünnungen eines Typhusimmunserums angesetzte Agglutinationsprobe jener neuen Variante 24 Stunden bei Zimmerwärme stehen, so findet man nach dieser Zeit die Agglutination bei der Serumzentration 1:100 wieder vollständig geschwunden, bei einer Verdünnung 1:500 beträchtlich herabgesetzt, in den höheren Serumverdünnungen dagegen viel stärker ausgeprägt, während die Bakterien der zur Kontrolle verwandten Typhus- und Paratyphus B-Kulturen diese Erscheinung nicht bieten. Es hatte sich in der angegebenen Zeit jedoch keine Auflösung von Bakterien in den stärkeren Serumkonzentrationen, etwa durch die im Typhusimmunserum enthaltenen Bakteriolysine, vollzogen, sondern die Bakterien selbst erwiesen sich, wie gefärbte Ausstrichpräparate derselben aus Röhrchen mit der starken Serumkonzentration 1:100 erkennen ließen, in ihrer Form als nicht verändert.

Komplementbindungsversuche, die mit mehreren Stämmen der neuen, typhusgleichen Variante des Paratyphus B-Stammes, ferner mit der 2. Paratyphus B-Variante, also der Ausgangskultur, und einem Typhusstamm als Kontrollen ausgeführt wurden, lieferten sowohl beim Paratyphus B-Immunserum wie beim Typhusimmunserum nicht jene ausgesprochenen, für eine scharfe Differenzierung der verschiedenen Stämme brauchbaren Ergebnisse wie bei der Agglutinationsprüfung, da Typhus- und Paratyphusstämme mit beiden Serumarten eine mehr oder weniger kräftige Komplementbindung gaben, die komplementbindenden Antikörper jener Sera somit keinen streng spezifischen Charakter für beide Bakterienarten besaßen. Beim Typhusimmunserum war insofern ein gewisser Unterschied zwischen den Kulturen vorhanden, als die typhus-

gleiche Variante der Paratyphus B-Kultur und der Typhusstamm selbst nach Zusatz von 0,03 ccm Typhusimmunserum eine geringe Hämolyse nicht zu verhindern vermochten, während der Paratyphus B-Stamm mit der 3-fach geringeren Serummenge von 0,01 ccm noch eine vollständige Komplementbindung gab. Noch etwas stärker tritt dieser Unterschied beim Paratyphus B-Immunserum zutage: Mehrere Stämme der typhusgleichen Paratyphus B-Variante und die Kontrolltyphuskultur wiesen bei Zusatz von je 0,03 ccm Paratyphus B-Immunserum schon deutlich beginnende Blutlösung auf, während der echte Paratyphus B-Stamm noch bei der 10-fachen Serumverdünnung, also bei 0,003 ccm Immunserumzusatz, eine vollkommene Komplementablenkung erzielte.

Was die Virulenz der neuen, typhusgleichen Varietät anlangt, so war sie gegenüber den anderen Varianten der Paratyphus B-Kultur etwas geringer. Weiße Mäuse z. B. wurden von 1—2 Oesen Kulturmaterial der 2. Paratyphus B-Variante binnen 24 Stunden prompt getötet, während erst 3 Oesen des neuen, typhusgleichen Typs die Tiere binnen 24 Stunden zu töten vermochten.

Läßt man die Agarkulturen der neuen Variante einige Tage stehen, so treten regelmäßig neue Abspaltungen auf, indem ausser vorwiegend zarten, kleinen, glattrandigen, blaugrau durchscheinenden Kolonieformen noch vereinzelt sehr große, flache, zackig umrandete (Weinblattformen), schwach getrübte, graugrünliche Kolonien nach Ueberimpfung auf den neuen Agarplatten sich entwickeln. Dieser neuentstandene Kolonietyp, der große Aehnlichkeit mit der oben an 6. Stelle genannten Paratyphus B-Varietät besitzt und im Koloniebild keineswegs an Typhus erinnert, verhielt sich vollständig wie jene typhusgleiche, zartwachsende Paratyphus B-Variante: die Keime waren unbeweglich, besaßen jedoch Geißeln, wuchsen auf den Differentialnährböden wie echte Typhusbakterien und wurden von einem Typhusimmunserum deutlich bis zur Titergrenze d. i. noch bei Serumverdünnung 1:20000, agglutiniert, von einem Paratyphus B-Immunserum, dessen Höchsttiter 3000 war, noch deutlich bei Serumverdünnung 1:1000 beeinflußt. Auch die Komplementbindung verlief mit diesem Typ in der oben beschriebenen Weise.

Impft man aus den ursprünglichen Ausgangsbouillonröhrchen, die mit der inagglutinablen, Riesenkolonien bildenden 1. Paratyphusvarietät angelegt wurden und aus denen ich die typhusgleichen Paratyphus B-Variante isolierte, in kurzen Zwischenräumen immer weiter auf neue Nährböden über, so beobachtet man auf den frischen Nährmedien wieder eine zunehmende Vereinfachung des Variationsbildes: Die zahlreichen, verschiedenartigen Kolonietypen verschwinden allmählich mehr und mehr und zum Schluß, d. h. kurz vor dem Austrocknen jener Bouillonröhrchen erhält man nach erneuter Ueberimpfung auf den Agarplatten nur mehr Kolonien der 1. Paratyphusvarietät, also der Ausgangskolonieform. Auf dieses Ansteigen und Abschwellen des Variationsprozesses in alternden Kulturen habe ich und eine Reihe anderer Untersucher schon wiederholt hingewiesen. Daß in dem vorliegenden Falle schließlich nur noch der Ausgangskolonietyp, d. h. die großen, flachen, zackig umrandeten, trockenen, inagglutinablen Paratyphuskolonieformen übrig blieben, spricht dafür, daß diese Variante eine außerordentlich große Widerstandsfähigkeit besitzt, die ihr möglicherweise die Aufgabe der Arterhaltung zuweist. Aus der Feststellung, daß in den mit der inagglutinablen 1. Paratyphus B-Variante beimpften Röhrchen, aus denen vorher neben verschiedenen agglutinablen Paratyphus B-Varianten auch die typhusgleichen

Varietäten der Paratyphuskultur gezüchtet wurden, nach Abschluß der Variationsvorgänge d. i. ungefähr nach weiteren 8 Wochen, nur der Ausgangskolonietyp in Reinkultur gefunden wurde, geht ferner wiederum die Reinheit der für die Versuche benützten Paratyphus B-Variante hervor, ganz abgesehen von den vor der Ueberimpfung auf Bouillon durchgeführten Sicherheitsmaßregeln (zahlreiche, mit Bruchteilen einer einzelnen Kolonie angelegte Agarpassagen, ständige mikroskopisch-bakterielle Kontrolle der neuen Kolonien!), die an und für sich schon eine reine Variantenkultur verbürgten.

Ich stellte mir dann zur weiteren Aufklärung der serologischen Beziehungen zwischen den neuen typhusgleichen Varianten einerseits, den Paratyphus B-Kulturen und Typhusstämmen andererseits mit dem neuen Kolonietyp ein Kaninchenimmunserum her. Die damit ausgeführte Agglutinationsprüfung ergab mit den zugehörigen, typhusgleichen Paratyphusvarianten, und zwar mit beiden Kolonieunterarten, ferner mit Kontrolltyphus- und Paratyphusstämmen eine kräftige Ausflockung bei Serumverdünnung 1 : 1000. Auch die Komplementbindungsversuche fielen im selben Sinne aus, indem Paratyphus- und Typhuskulturen bei Zusatz von 0,03 ccm jenes Immunserums eine vollständige Komplementablenkung herbeiführten. Die typhusgleiche Paratyphus B-Variante bildete also im tierischen Organismus gleichmäßig gegen Paratyphus B- und Typhusstämme gerichtete Antikörper aus, eine Eigenschaft, die bei der Herkunft jener Kulturen durchaus erklärlich erscheint.

Die weitere Beobachtung der neuen Varianten hinsichtlich ihres kulturellen Verhaltens führte zu der Feststellung, daß, während die übrigen Differentialnährböden nur quantitative, dagegen keine qualitativen Veränderungen erfuhren, bei der beimpften Lackmusmolke vom 3. Tage ab in den mit dem kleineren Kolonietyp beimpften Röhrchen ein allmählich zunehmender Farbenumschlag der roten Lösung in Blau erfolgte. Dieser Prozeß vollzog sich bei dem großen Kolonietyp noch rascher und führte binnen 4 Tagen auch zur Ausbildung einer kräftigen Kahmhaut, so daß hier also Veränderungen eintraten, wie wir sie bei echten Paratyphus B-Bakterien zu sehen gewohnt sind. Mit Rücksicht auf diese Feststellung schien es von Interesse, vergleichsweise auch bei den im vorigen Abschnitt beschriebenen echten Typhusvariationsformen das Verhalten der beimpften lackmusmolkehaltigen Röhrchen wenigstens einige Zeit hindurch zu verfolgen. Dabei ergab sich, daß innerhalb 6 Tagen bei den Varianten 3 und 7 nach anfänglicher Rötung die Lackmusmolke unter Kahmhautbildung dunkelblau wurde, ebenso bei dem 2. Kolonietyp, jedoch ohne Häutchenbildung, daß ferner die Lackmusmolke bei der Variante 4 eine violettblaue und bei dem Kolonietyp 8 eine violette Färbung annahm, während die mit den Varianten 1, 5 und 6 beimpften Röhrchen die für Typhus als charakteristisch geltende Rotfärbung beibehielten. Es kann also auch das Wachstum der Bakterien in Lackmusmolke, das allein hierfür in Frage gekommen wäre, nicht als Differenzierungsmittel zwischen den neuen, typhusgleichen Varianten der Paratyphus B-Kultur und echtem Typhus herangezogen werden. Erwähnt sei ferner, daß bei 2 kürzlich beobachteten Fällen von Mischinfektion mit Typhus und Paratyphus B aus den Fäzes nebeneinander echte Typhus- und Paratyphus B-Bakterien isoliert wurden, von denen die beiden Typhusstämme nach 48 Stunden in der Lackmusmolke ebenfalls einen allmählich zunehmenden Farbenumschlag in Dunkelblau herbeiführten und binnen 6 Tagen unter starker Trübung der Lösung eine Kahmhaut bildeten.

Zusammenfassung: Es gelang also im Laufe einer viele Monate betragenden Reizeinwirkung, aus einer echten, gut agglutinablen, infolge sehr zahlreicher Umzüchtungen sicher reinen Paratyphus B-Kultur neue Variationen abzuspalten, die morphologisch, kulturell und serologisch sich wie echte Typhusstämme verhielten. Dieser Uebergang von der einen Bakterienart zur anderen erfolgte — ein Umstand, der sehr beachtenswert sein dürfte — keineswegs in einem einzigen, unmittelbaren Sprung; es bildete sich vielmehr eine bestimmte, von den gewöhnlichen Paratyphusstämmen in einzelnen Eigenschaften abweichende Zwischenstufe in Form der unbeweglichen, inagglutinablen, kulturell noch Paratyphus B gleichen 1. Variationsform aus. Es ist weiter von Interesse, daß nach dem Einsetzen von neuen Variabilitätsvorgängen, die bei jener inagglutinablen 1. Paratyphusvariante erst nach vielen Monaten auftraten, in dem mit dieser Kolonieform beimpften Bouillonröhrchen gleichzeitig mit der Abspaltung der neuen typhusgleichen Variante Rückschläge zu den typischen, gut beweglichen und gut agglutinablen sogenannten Normalkolonieformen von Paratyphus B festgestellt werden konnten. Bei der neuen, typhusgleichen Variante ist noch zu beachten, daß sie sich von dem Normaltyp der echten Typhusbakterien noch durch ihre dauernde Unbeweglichkeit unterscheidet, eine Eigenschaft, die sie indessen mit gewissen Variationsstämmen von Typhus teilt. Ferner erinnert die 2. große Kolonieunterart der typhusgleichen Paratyphusvariante in ihrem Aussehen nicht an Typhuskolonien, sondern an die 6. Variationsform echter Paratyphus B-Stämme.

Ich untersuchte weiterhin die Frage, ob es auf dem üblichen Wege gelingen würde, aus den typhusgleichen Paratyphus B-Varianten wiederum Variationsformen abzuspalten, die als echte Paratyphus B-Bakterien anzusprechen sind. Nachdem die von den beiden Unterarten des neuen, typhusgleichen Typs angelegten Bouillonkulturen im Brutschrank von 37° eine Woche alt geworden waren, entwickelten sich bei Aussaat aus jedem der Bouillonröhrchen auf frischen Agarplatten stets beide Kolonieunterarten (sehr kleine und sehr große) der typhusgleichen Paratyphus B-Variante. Während der weiteren Bebrütung der Bouillonkulturen wurden dann neue Variationsformen in jedem der Röhrchen durch Ausstriche auf Agarplatten nachgewiesen, und es fanden sich z. B. bei Aussaat aus 5 Wochen alten Bouillonkulturen auf den frischen Nährböden folgende verschiedene Kolonieformen der typhusgleichen Varietät: 1) sehr große, flache, zackig umrandete, granulierende Kolonien mit trüberem, gelblichweißem Zentrum und hellerer, durchscheinender Randzone; sie bestehen aus sehr kurzen, mitteldicken, gut sich färbenden Stäbchen; 2) große, saftige, zackig umrandete, graugrünliche, undurchsichtige Kolonien mit fast glatter Oberfläche, die von etwas kürzeren, plumperen, gut sich färbenden Stäbchen gebildet werden; 3) kleine, rundliche, glattrandige, gelblichweißliche, undurchsichtige Kolonien mit sehr kurzen, dicken, plumpen, zum Teil kokkenähnlichen Stäbchen; 4) sehr kleine, zarte, rundliche, graugrünliche, durchscheinende Kolonien, die sich aus sehr kurzen, schlanken, feinen Stäbchen zusammensetzen (Ausgangsvarietät); 5) mittelgroße, flache, feinzackige, mattgrauweißliche, undurchsichtige Kolonien mit sehr kurzen, dicken, plumpen Stäbchen. Die Bakterien sämtlicher Varianten sind wie die der Ausgangskolonien unbeweglich, jedoch mit Geißeln versehen.

Während die neuen Varianten 1—4 bei kurzfristiger Weiterimpfung erbliche Konstanz besitzen, spaltet der 5. Kolonietyp bei jeder Ueber-

tragung auf neue Nährböden die kleinen, runden, glattrandigen Kolonieformen der 3. Variante ab und gehört also zu den „ständig rückschlagenden Sippen“. Betrachtet man das Koloniebild der 3. und der ständig rückschlagenden 5. Varietät näher, so findet man eine große Aehnlichkeit mit den bei variierenden Typhusstämmen beobachteten Kolonievarietäten 1 und 2, von denen die große, flache, unregelmäßig umrandete, grauweißliche Kolonien bildende 1. Variante ebenfalls ständig die kleinen, rundlichen, weißlichgelben, undurchsichtigen Kolonien der 2. Varietät abspaltet.

In diesem Zusammenhang gewinnt folgende Beobachtung eine besondere Bedeutung: Bei einem klinisch als Typhus verlaufenden Fall (No. 8283) wurden auf den unmittelbar mit Stuhlmaterial beimpften Conradi-Drigalski-Platten nebeneinander mehrere differente Kolonien eines anscheinend variierenden Paratyphus B-Stammes gefunden, ferner 2 weitere besondere Kolonietypen, von denen der eine auf Agar in Form von mittelgroßen, flachen, feinzackigen, mattgrauweißlichen, undurchsichtigen Kolonien wie die obige 5. Variante der typhusgleichen Paratyphusvarietät wuchs und bei jeder Weiterimpfung ständig die andere, bei der Fortzüchtung erblich konstant bleibende Kolonieart abspaltete, die auf Agar kleine, rundliche, glattrandige, gelblichweiße Scheibchen wie die oben erwähnte 3. Varietät der typhusgleichen Variante bildete. Kulturell verhielten sich diese beiden letztgenannten, in engem genetischem Zusammenhang stehenden Kolonietypen auf den Differentialnährböden wie echte Typhusbakterien und wurden auch von einem hochwertigen Typhusimmunserum, dessen Grenztiter 1:20000 betrug, verschieden hoch agglutiniert: während der größere, ständig abspaltende Kolonietyp nur bei der Serumkonzentration 1:100 innerhalb 2 Stunden deutlich beeinflußt wurde, erfolgte bei dem kleinen, erblich konstanten noch bei Serumverdünnung 1:5000 deutlich Agglutination. Sie zeigten also in ihrem Koloniebild und in ihrem genetischen Verhältnis, in ihren kulturellen Eigenschaften und hinsichtlich der Agglutinabilität völlige Uebereinstimmung mit den oben erwähnten, typhusgleichen Kolonieunterarten 5 und 3 des Paratyphus B-Stammes. Der Fall wurde damals als Mischinfektion von Paratyphus B und Typhus angesprochen, da die Untersuchungen auf Variabilität der Paratyphus B-Bakterien noch nicht durchgeführt waren. Diesem Befunde wurde auch aus dem Grunde keine besondere Beachtung geschenkt, weil im Kriegsgefangenenlager Hammerstein unter den zahlreichen Fällen von Mischinfektionen solche von Typhus und Paratyphus keineswegs selten beobachtet wurden. Es liegt indessen die Vermutung nahe, daß es sich damals nur um eine Paratyphus B-Infektion gehandelt, und daß der variierende Paratyphus B-Stamm anscheinend typhusgleiche Varietäten abgespaltet hat. Unter diesen Umständen erscheint eine Mitteilung Wagners von Interesse, der aus dem Blut einer Typhuskranken auf Lackmus-Laktose-Agar gleichzeitig wasserklare, gut durchsichtige Typhuskolonien (Kiel α) und schleimige, weniger durchscheinende Paratyphus B-Kolonien (Kiel β), deren Keime kein Gas zu bilden vermochten, sowie 6 Tage später aus einer neuen Blutprobe derselben Kranken regelrechte, gasbildende Paratyphus B-Bakterien (Kiel γ) züchten konnte. Seinen Angaben zufolge zeigten jene Typhuskakterien und die gaslosen Paratyphus B-Keime auf den gebräuchlichen Nährböden gleiche chemische Leistungen, insbesondere vergoren beide kein Gas aus Traubenzucker, dagegen bestand serologisch ein scharfer Unterschied: die Bakterien der

durchsichtigen Typhuskolonien wurden von einem Typhusimmunserum bis zum Endtiter agglutiniert; die Keime der gaslosen, trüberen Paratyphus B-Kolonien blieben vom gleichen Immunserum unbeeinflußt, wurden aber ebenso wie die Bakterien des 6 Tage später isolierten, gasbildenden Paratyphus B-Stammes von einem Paratyphus B-Immunserum bis zur Titergrenze agglutiniert. Bei einem 2. leichten Typhusfalle gelang es dem gleichen Autor, am 9. Krankheitstage wiederum aus dem Blut regelrechte gasbildende Paratyphus B-Keime und am 17. Tage Paratyphus B-Bakterien ohne Gasbildungsvermögen zu isolieren. Eigenartig war das Agglutininbindungsvermögen bei den Typhus- und Paratyphus B-Stämmen (Kiel α, β, γ): die mit den Paratyphus B-Kolonien β und γ (gaslos und gasbildend) gewonnenen Immunsera agglutinierten bei wiederholter Prüfung den Typhusstamm α und einen Kontrolltyphusstamm Flensburg höher als die zugehörigen Kulturen und einen Kontrollparatyphus B-Stamm, während das Immunserum des echten Typhusstammes α streng spezifisch wirkte. 4 Monate später mit den gleichen Stämmen gewonnene Kaninchenimmunsera hatten dagegen ausgesprochene spezifische Eigenschaften, und es agglutinierten die Immunsera β und γ nur die zugehörigen Kulturen sowie den Kontrollparatyphus B-Stamm. Da es sich bei den von Wagner mitgeteilten Befunden um Stämme handelt, die aus dem Blut gezüchtet sind, somit die Frage der Paragglutination, welche sonst bei den aus Stuhl gewonnenen Kulturen eine bedeutsame Rolle spielt und leicht zu unrichtiger Beurteilung und Klassifizierung paragglutinabel gewordener Stämme führt, ausscheiden dürfte, gewinnt im Zusammenhang mit meinen experimentellen Feststellungen die vom Autor ausgesprochene Vermutung, daß jene gaslosen Paratyphus B-Stämme „Mutationsformen regelrechter Typhus- oder Paratyphus B-Bakterien sind“, große Wahrscheinlichkeit. Seine Befunde zeigen gegenüber meinen Beobachtungen insofern gewisse Abweichungen, als seine gaslosen Paratyphus B-Stämme zwar kulturell sich wie echte Typhusbakterien verhielten, serologisch (Agglutination) aber Paratyphus B-Bakterien entsprachen und nur vom Paratyphus B-Immunserum, nicht vom Typhusimmunserum agglutiniert wurden. Meine Untersuchungsergebnisse bedeuten demgegenüber noch einen weiteren Schritt nach vorwärts auf dem Wege der Umwandlung von Paratyphus B-Keimen zu Typhusbakterien, da die von mir aufgefundenen, typhusgleichen Varianten der Paratyphus B-Stämme kulturell und serologisch bereits die Eigenschaften echter Typhusbakterien aufweisen. Angesichts der vorstehend mitgeteilten Beobachtungen verdient einmal das gleichzeitige Vorkommen von Typhus- und Paratyphus B-Bakterien im menschlichen Organismus, das bisher als gewöhnliche Mischinfektion gedeutet wurde, ferner die Tatsache, daß Typhus- und Paratyphus B-Erkrankungen so häufig ein und dasselbe klinische Bild entwickeln im Gegensatz zu den Gärtner-Infektionen (Fleischvergiftungen!), die bekanntlich einen kurzen, sehr stürmischen, von den vorigen Erkrankungen durchaus abweichenden Verlauf nehmen, eine eingehende kritische Würdigung.

Was die Agglutinabilität der oben beschriebenen 5 verschiedenen Unterarten der typhusgleichen Paratyphusvariante anlangt, so wurden die Keime der Kolonietypen 1, 2 und 4 von einem Typhusimmunserum, dessen Titergrenze 1:20000 war, noch deutlich bei Serumverdünnung 1:10000, die Bakterien der 3. und der ständig die 3. Kolonieform abspaltenden 5. Variante noch bei Serumverdünnung 1:5000 innerhalb einer mindestens 8—10 Stunden betragenden Beobachtungszeit agglu-

tiniert. Diese hohe serologische Beeinflussung der 5. Kolonievarietät durch das Typhusimmunserum war insofern auffallend, als die ebenfalls ständige rückschlagende 1. Variante von echten Typhusstämmen, die im Koloniebild so große Aehnlichkeit mit dieser 5. Unterart der typhusgleichen Paratyphusvariante besitzt, bei früheren, im Abschnitt über Typhus mitgeteilten Untersuchungen, denen allerdings nur eine Beobachtungszeit von 2 Stunden zugrunde lag, sich gegenüber Typhusimmunserum als fast vollkommen inagglutinabel erwiesen hatte (bei Serumverdünnung 1:100 +, bei 1:500 ±, bei 1:1000 —). Eine erneute Prüfung jener 1. Typhuskolonievarietät ergab nun in der Tat auch nach dieser Richtung hin eine Uebereinstimmung mit jener 5. typhusgleichen Variante: läßt man nämlich die mit der 1. Typhuskolonievarietät angesetzten Immunserumverdünnungen etwa 8—10 Stunden stehen, so tritt in den stärkeren Serumkonzentrationen ebenfalls eine Auflösung der Agglutination (wie bei der typhusgleichen Paratyphusvariante) ein, und die Agglutination 1:100 verschwindet fast wieder vollkommen. Andererseits weisen aber die höheren Serumverdünnungen, und zwar bis zu einer solchen von 1:5000 (genau wie bei der ähnlich gestalteten, typhusgleichen Paratyphusvariante), nunmehr deutliche Agglutination auf. Versuche, aus dieser 1. Typhuskolonievarietät Abspaltungen von echten Paratyphus B-Stämmen zu erzielen, also Umwandlungen von Typhusbakterien in Paratyphus B-Keime herbeizuführen, sind bisher noch nicht gelungen, obwohl die betreffende Ausgangsbouillonkultur bereits 2 Monate lang bebrütet wurde und zahlreiche Abspaltungen zu anderen Typhusvarianten auf den neuen Agarplatten lieferte. Auch die weitere Prüfung der typhusgleichen Paratyphusvariante auf ihre Fähigkeit, zu echten Paratyphus B-Bakterien zurückzuschlagen bzw. echte Paratyphus B-Kolonien wieder abzuspalten, hat noch keinen Erfolg gezeitigt. Die zuletzt mit 2½ Monate alten Bouillonkulturen jener typhusgleichen Variante ausgeführten Untersuchungen ergaben bei Aussaat auf Agarplatten bereits wieder eine starke Vereinfachung des Variationsbildes, indem z. B. statt jener 5 oben beschriebenen Unterarten in einem Falle nur noch die an 1. Stelle genannten, sehr großen, flachen, zackig umrandeten, granulierten Kolonien auf dem neuen Nährboden wuchsen. Bei Verwendung anderer, alter Bouillonkulturen der typhusgleichen Variante war das Koloniebild etwas mannigfaltiger, und es konnten noch 3 verschiedene Kolonietypen auf Agar festgestellt werden. Die Untersuchungen auf Reversibilität jener in Typhus umgewandelten Paratyphus B-Keime werden noch fortgesetzt; sie haben bisher gezeigt, daß die Kulturen der typhusgleichen Paratyphusvariante eine große, erbliche Konstanz besitzen, die bis an die Grenze der Lebensfähigkeit jener Keime gehen dürfte.

Eine besondere Art von variierten Paratyphus B-Kolonien stellen folgende Formen dar, die gelegentlich der bakteriologischen Untersuchung von typhusverdächtigem Material in 2 nicht miteinander in Zusammenhang stehenden Fällen isoliert wurden. Bei dem 1. Krankheitsfall (No. 8283), der als Mischinfektion von Typhus- und Paratyphusbakterien sich erwies, wurden auf den ersten, unmittelbar mit verdächtigem Stuhl beimpften Lackmus-Laktose-Agarplatten neben eigenartigen Typhuskolonien, über die bereits oben berichtet wurde, und gewöhnlichen, mittelgroßen, blauen, schwach durchscheinenden und gut agglutinablen Paratyphus B-Kolonien, die den für Paratyphus B als normal geltenden Formen entsprechen, noch Kolonien festgestellt, die analog den im vorigen Abschnitt beschriebenen „Mischkolonien“ bei Typhus außer-

ordentlich mannigfaltig und „verstümmelt", d. h. nur als Bruchteile von Kolonien z. B. Viertelsektoren oder Halbmonde von verschiedenen Durchmessern oder Rhomboide wuchsen. Bei näherer Betrachtung setzten sie sich stofflich aus 2 verschiedenen Bestandteilen zusammen in der Art, daß an den saftigeren, der gewöhnlichen Koloniemasse entsprechenden, trübblauen Kolonieteil sich noch ein äußerst zart wachsender, ganz flacher, dunkelblauer Anteil mit unregelmäßiger Oberfläche häufig in Form eines feinen Saumes anschloß. Die beiden Koloniemassen sind an der Zusammensetzung der einzelnen, verschieden gestalteten Kolonien in stark wechselndem Verhältnis beteiligt, so daß auch hier, wie beim Typhus, ein Bild von größter Mannigfaltigkeit entsteht und keine Kolonie der anderen gleicht. Bei einem 2. Krankheitsfall (No. 8496) wuchsen auf den für die 1. Untersuchung benutzten Conradi-Drigalski-Platten, neben den gut agglutinablen, „normalen" Kolonien von Paratyphus B, die gleichen, aus 2 verschiedenen Koloniemassen zusammengesetzten Mischformen als halbmondartige Kolonien oder unregelmäßige Viertelkolonieformen und dergleichen; diese Mischkolonien waren zum Teil inagglutinabel, zum Teil wurden sie von Paratyphus B-Immunsera bis zur Titergrenze agglutiniert, und auch kulturell verhielten sie sich wie echte Paratyphus B-Bakterien. Impft man von den hellen Koloniebestandteilen auf Agarplatten ab, so entwickeln sich auf diesem Nährboden, ebenso wie sonst auf Conradi-Drigalski-Platten, wiederum ausschließlich Mischkolonien von recht verschiedenem Aussehen. Nimmt man dagegen für die Weiterzüchtung das Material von der trübblauen, saftigeren Kulturmasse einer Mischkolonie, so wachsen auf den neuen Agarplatten vorwiegend runde, glattrandige, mattgraugrünliche Normalformen, die den trübblauen, saftigen Kolonien der Blauplatten entsprechen. Bei der Weiterimpfung dieser Normalformen erhält man auf den frischen Nährböden ausschließlich Normalformen und keine Mischkolonien mehr. Die Mischformen sind also einem ständigen Variationsprozeß unterworfen und als ständig spaltende Sippe aufzufassen. Die gleichen Mischformen von Paratyphus B-Kolonien hat kürzlich auch Gildemeister bei einem Paratyphuskranken bzw. Bazillenausscheider unmittelbar aus den Fäzes gezüchtet und eingehend beschrieben. Sein Stamm zeigte insofern eine gewisse Verschiedenheit von meinen beiden Kulturen, als bei der Weiterzüchtung außer Normalformen stets Mischkolonien auftraten, gleichgültig, ob von Normalformen oder von Mischformen bzw. von den beiden verschiedenen Bestandteilen der Mischformen abgeimpft wurde.

Es erschien weiterhin von Interesse, festzustellen, ob bei diesen, jene Mischformen bildenden Paratyphus B-Kulturen ähnliche Variationsvorgänge wie bei den anderen Paratyphus B-Stämmen auftreten können, sofern die für jene Prozesse erforderlichen Existenzbedingungen bei diesen eigenartigen Kulturen geschaffen wurden. Ich impfte daher sowohl von den Mischformen, wie von den sogenannten Normalkolonien getrennt auf Agarröhrchen über und ließ diese Kulturen bei Zimmertemperatur altern. Nach $5^1/_2$ Monaten wuchsen bei Ausstrichen aus den mit der glattrandigen, homogenen Normalform beimpften Röhrchen auf Agarplatten folgende verschiedene, bei der Weiterzüchtung erblich konstant bleibende Kolonieformen: 1) große, großzackig umrandete, trübgraugelbliche (weinblattförmige) Kolonien mit geriffelter Oberfläche; sie bestehen aus kurzen, mitteldicken, unbeweglichen und gleichmäßig sich färbenden Stäbchen; 2) mittelgroße, runde, glattrandige, schwach durchscheinende,

graugrünliche Kolonien („Normalformen") mit kurzen, ziemlich schlanken, zarten, gut beweglichen und gleichmäßig sich färbenden Bakterien; 3) kleine, runde, glattrandige, trübgelblichweiße Kolonien, die sich aus kurzen, dicken, plumpen, kokkenähnlichen, meist schlecht sich färbenden, größtenteils unbeweglichen Stäbchen zusammensetzen. Kulturell verhielten sich die 3 verschiedenen Varianten wie echte Paratyphus B-Stämme und wurden von Paratyphus B-Immunsera prompt bis zur Titergrenze agglutiniert.

Bei Ueberimpfung aus den ebenfalls $5^1/_2$ Monate alten, die Mischformen enthaltenden Agarröhrchen auf frische Agarplatten entwickelten sich 5 verschiedene Kolonietypen. Außer den vorstehend beschriebenen großen, weinblattförmigen (Typ 1) und den mittelgroßen, runden, hellen Formen (Typ 2) fanden sich noch 3 stark voneinander abweichende Arten von Mischformen vor, von denen die eine Kolonieart nach Größe und Beschaffenheit ihres trüben Kolonieanteils als Mischform der großen, zackig umrandeten Weinblattformen, die andere im gleichen Sinne als Mischform der mittelgroßen, runden, hellen Kolonievarietät anzusprechen war, also bereits auf den Originalblauplatten beobachtet und mit dem auf das Agarröhrchen geimpften (Ausgangs-)Kolonietyp identisch war. Die 3. Mischform stellte kleine, runde Kolonien bzw. Kolonietypen dar, bei denen der trübere Bestandteil dasselbe Aussehen wie die oben an 3. Stelle erwähnte kleine, runde, trübgelblichweiße Kolonieart aufwies, die bei diesen neuen Abspaltungsvorgängen selbst nicht gefunden wurde. Hinsichtlich der bakteriellen Zusammensetzung des hellen und trüben Bestandteils einer Mischkolonie waren deutliche Unterschiede vorhanden, insofern, als die Bakterien der hellen Kulturmasse bei sonst gleichen Größenverhältnissen stets dicker und plumper waren als die des zugehörigen, trüben Koloniebestandteils. Die Beweglichkeit der Bakterien war bei allen Kolonievarietäten deutlich ausgeprägt. Kulturell und serologisch verhielten sich sämtliche 5 verschiedenen Kolonietypen wie echte Paratyphus B-Bakterien, wuchsen in charakteristischer Weise auf den Differentialnährböden und wurden sämtlich gut agglutiniert. Bei der Weiterzüchtung erwiesen sich sämtliche Varianten als erblich konstante Typen; bezüglich der Mischformen gelten indessen die oben näher beschriebenen Fortpflanzungsbedingungen, die noch eine weitere Abänderung dadurch erfahren, daß bei dem 3., ziemlich kleinen Mischkolonietyp auch bei Abimpfung von der trüberen, saftigeren Koloniemasse, also nicht allein vom hellen Kolonieanteil aus, nur wieder (verschiedenartige) Mischkolonien entstanden. Anscheinend war bei Gildemeisters Paratyphuskultur nur diese 3. Art von Mischkolonien vertreten.

Bacterium enteritidis Gaertner.

Entsprechend der nahen morphologischen, biologischen und zum Teil serologischen Verwandtschaft von Paratyphus B- und Bac. enteritidis Gaertner-Stämmen lag die Annahme nahe, daß auch die Variationserscheinungen bei den Gaertner-Kulturen sich in ähnlichen Bahnen bewegen würden wie bei den Paratyphus B-Stämmen. Allein die diesbezüglichen Untersuchungen lieferten in mancher Hinsicht abweichende Ergebnisse. Nachdem die Abspaltungsvorgänge in den alten Gaertner-Bouillonkulturen ihre größte Mannigfaltigkeit erreicht hatten, enzwickelten sich übereinstimmend bei einer Anzahl solcher Stämme auf den frisch beimpften Agarplatten folgende verschiedenartige Kolonieformen:

1) Sehr große, flache, zackig umrandete, graugrünliche Kolonien mit kleinem, trüberem Zentrum und breiter, etwas hellerer Randzone. Die Oberfläche ist fein granuliert. Die Kolonien setzen sich aus kurzen bis sehr langen, mitteldicken, gut gefärbten Stäbchen zusammen.

2) Große, flache, zackig umrandete, trockene Kolonien mit großem, gelblichweißlichem Zentrum und breiter, grauweißlicher, matt durchscheinender, radiär gestreifter Randzone. Die Bakterien dieses Kolonietyps stellen sehr kurze bis mittellange, sehr dicke, plumpe Stäbchen dar; die kurzen Formen sind kokkenähnlich.

3) Mittelgroße, rundliche (fast glattrandige), hellgraugrünliche, schillernde und mäßig durchscheinende Kolonien mit kurzen bis langen, feinen, schlanken Stäbchen.

4) Kleine, runde, glattrandige, zarte, graugrünliche, matt durchscheinende Kolonien, die, ebenso wie die vorige Variante, den für Gaertner-Bakterien als normal geltenden Kolonieformen entsprechen und aus sehr kurzen bis mittellangen, mitteldicken Stäbchen mit Neigung zur Fadenbildung bestehen.

5) Kleine, runde, glattrandige, perlmutterartig irisierende, gelblichgrünliche, undurchsichtige Kolonien, deren Keime morphologisch den Bakterien der 3. Kolonieform gleichen. Diese Varietät bildet während der folgenden Tage um die ursprüngliche Kolonie einen breiten, hellgraugrünlichen Saum aus, dessen Kulturmasse der des 3. Kolonietyps gleicht und bei der Weiterimpfung auf neue Nährböden ausschließlich die mittelgroßen, hellgraugrünlichen, schillernden Kolonieformen liefert. Impft man von den kleinen, perlmutterartig irisierenden, 24 Stunden alten Kolonien des 5. Typs selbst ab, so erhält man außer zahlreichen Ausgangskolonien (5. Typ) auf dem neuen Nährboden noch zerstreute Kolonien der 3. Varietät und daneben Mischformen, die im Aussehen mehrere Tage alten Kolonien der 5. Variante entsprechen, also aus einem kleinen, perlmutterartig irisierenden, prominenten Zentrum und einer breiten, hellgraugrünlichen, flacheren Randzone bestehen.

6) Kleine, rundliche, glattrandige, trübgelblichweiße Bact. coli ähnliche Kolonien, die aus langen und sehr langen, schlanken, feinen Stächen bestehen und fast nur in Form von langen Fäden wachsen.

Die Varietäten 3 und 5 wurden früher von mir bei der Darstellung der Variabilität von Bact. enteritidis Gaertner beschrieben.

Die Bouillon wurde von sämtlichen 6 Varianten glechmäßig getrübt, deren Bakterien, bis auf die größtenteils unbeweglichen Keime der 2. Varietät, gut beweglich waren. Ebenso zeigte das Wachstum auf den Differentialnährböden der Typhus-Coli-Gruppe keinen nennenswerten Unterschied zwischen den einzelnen Varietäten und entsprach dem für Gaertner- und Paratyphus B-Bakterien charakteristischen kulturellen Verhalten, das bereits in dem Abschnitt über Paratyphus B näher erörtert wurde.

Die Prüfung bezüglich erblicher Konstanz der verschiedenen Varianten auf anderen Nährböden führte bei Verwendung von Conradi-Drigalski-Agar zu wichtigen Feststellungen. Waren schon hinsichtlich der einzelnen Koloniebilder zwischen variierten Paratyphus B- und Gaertner-Stämmen mannigfache Unterschiede nachweisbar, so zeigte das Verhalten der Gaertner-Varianten bei Ueberimpfung auf Lackmus-Laktose-Agar wesentliche Abweichungen gegenüber den Variationsformen von Paratyphus B-Kulturen: Die 1. Gaertner-Variante, welche auf Agar in Form von sehr großen, zackig umrandeten, graugrünlichen

Kolonien wuchs, bildete auf den Conradi-Drigalski-Platten sehr zahlreiche, äußerst feine, kaum sichtbare, durchscheinende, dunkelblaue Scheibchen und daneben vereinzelte kleine bis mittelgroße, flache, zackig umrandete, trübhellblaue Kolonien; während bei 48 Stunden Bebrütung jene verstreuten, kleinen bis mittelgroßen Kolonien wesentlich an Größe zunahmen und nunmehr ziemlich große, flache, zackig umrandete, hellblaue Scheibchen mit trüberem Zentrum darstellten, blieben jene verkümmerten Kolonien immer noch kleinste, hauchförmige, Kokkenkolonien ähnliche, blaue Scheibchen. Gleichzeitig hatten sich innerhalb 48 Stunden im Ausstrich jener gehemmten Kolonien noch ganz vereinzelte, größere Kolonien entwickelt, die sich bei der Weiterimpfung als identisch mit den nicht gehemmten Kolonieformen erwiesen. Bei kurzfristiger Fortzüchtung der größeren Kolonien und der äußerst feinen Zwergkolonienformen der 1. Gaertner-Variante blieben diese großen Differenzen zwischen den beiden Koloniearten auf den Blauplatten mit aller Deutlichkeit erhalten, ebenso bei Uebertragung auf Endo-Platten, bei denen, genau wie auf dem Conradi-Drigalski-Nährboden, im Ausstrich der äußerst feinen Zwergkolonien binnen 48 Stunden vereinzelte größere Kolonieformen sich entwickelten. Die in ihrem Wachstum sehr stark gehemmte Unterart der 1. Gaertner-Variante besitzt also die Fähigkeit, bei jeder weiteren Uebertragung auf Zuckernährböden vereinzelte Kolonien der anderen, normal wachsenden Subvariante abzuspalten, sie gehört also zu den „ständig umschlagenden Sippen“ (de Vries). Impft man jedoch die 1. Gaertner-Variante vor ihrer Teilung in die beiden Subvarianten unmittelbar auf Endo-Agar über, so wird eine Wachstumshemmung wie auf dem Conradi-Drigalski-Agar nicht beobachtet. Werden beide Kolonietypen (große Formen und Zwergkolonien) der 1. Gaertner-Variante von dem Conradi-Drigalski-Nährboden auf gewöhnlichen Agar übertragen, so wachsen beide Unterarten auffallenderweise nur in Form der sehr großen, trübgraugrünlichen Kolonien der 1. Ausgangsvarietät; sie weisen auch mikroskopisch-bakteriell keine Unterschiede auf. Bei Rückimpfung der nunmehr gleichartigen Subvarianten von der gewöhnlichen Agarplatte auf Lackmus-Laktose-Agar kommen die beträchtlichen Unterschiede zwischen beiden Kolonieformen auf den Conradi-Drigalski-Platten sofort wieder mit der alten Deutlichkeit zum Vorschein. Die intensive Wachstumshemmung vererbt sich also bei fortlaufenden Nährbodenpassagen ständig weiter und wird auch durch die Einschaltung gleichartig wachsender Agargenerationen nicht beseitigt. Sie ist aber anscheinend nur auf eine Anzahl von Gaertner-Stämmen beschränkt und wird bei anderen variierenden Gaertner-Kulturen, z. B. bei dem Stamm Bact. enteritidis Gärtner „Säugling“, nicht beobachtet. Sonstige kulturelle Unterschiede z. B. hinsichtlich ihrer chemischen Leistungen bestehen zwischen den Zwergformen und den Normalkolonien der 1. Variante nicht, ebenso wurden beide von einem hochwertigen Gaertner-Immunserum bis zur Titergrenze gleichmäßig gut aggutiniert. Was das Verhalten der übrigen 5 Gaertner-Varianten auf dem Lackmus-Laktose-Agar anlangt, so bilden die 3. und vorwiegend auch die 5. Varietät auf diesem Nährboden mittelgroße, glattrandige, hellblaue Kolonien, die den sogenannten Normalformen von Bact. enterit. Gärtner entsprechen dürften, und die 4. Varietät kleinste, stark lichtbrechende, hellblaue, trüben Kokkenkolonien ähnliche Scheibchen, die jedoch bei 48 Stunden Bebrütung wesentlich größer wurden und dann eine weitere Verwechselung mit

Kokkenkolonien ausschlossen. Die 2. Gaertner-Variante wächst binnen 24 Stunden in Form von kleinen, trockenen, zackig umrandeten Kolonien mit trüberem, hellblauem Zentrum und feinem, blauem, durchscheinendem Saum; die Kolonien nehmen innerhalb 48 Stunden rasch an Größe zu und stellen dann große, flache, zackig umrandete, trübhellblaue, trockene Scheibchen mit hellerer Randzone und trüberem, knopfartig prominentem Zentrum dar. Die Bakterien des 6. Gaertner-Kolonietyps endlich bilden innerhalb 24 Stunden überhaupt keine deutlichen Kolonien aus, und erst nach 48 Stunden bemerkt man auf den beimpften Conradi-Drigalski-Platten kleinste, saftige, trübhellblaue, Kokkenkolonien ähnliche Scheibchen. Auf Endo-Agar ist das Wachstum der Gaertner-Varianten gleichfalls nicht so üppig, wie auf dem gewöhnlichem Agar; indessen sind die einzelnen Kolonietypen durch ihr charakteristisches Aussehen leicht voneinander unterscheidbar. So bildet die 1. Variante binnen 24 Stunden mittelgroße, flache, zackig umrandete Kolonien mit trüberem, prominentem, rosafarbenem Zentrum und hellerer, durchscheinender, farbloser Randzone — eine verkümmerte Unterart der 1. Kolonievarietät wie auf Lackmus-Laktose-Agar wird überhaupt nicht abgespalten —; diesen Kolonien ähnlich sehen die Kolonien der 2. Varietät aus, nur sind sie trockener und trüber und haben ein kleineres, blaßrosafarbenes Zentrum. Die 3. Variante wächst auf dem Nährboden in Form von kleinen, glattrandigen, zart durchscheinenden Kolonien mit trüberem, rosafarbenem Zentrum und die 4. Variante in Form von sehr kleinen, glattrandigen, trübgraurötlichen, undurchsichtigen Scheibchen. Die 6. Varietät wird auch auf diesem Nährmedium am stärksten in ihrer Entwickelung gehemmt und bildet kleinste, saftige, Kokkenkolonien ähnliche, trübrosafarbene Kolonien aus.

Diese hochgradige Wachstumshemmung verschiedener Gaertner-Varianten auf dem Lackmus-Laktose-Agar und zum Teil auch auf dem Endo-Agar erklärt es auch, warum bei dieser Bakterienart bisher keine Variationserscheinungen auf den unmittelbar mit infektiösem Material beimpften Conradi-Drigalski- bzw. Endo-Nährböden berichtet wurden, und steht im Gegensatz zum Verhalten der verschiedenen Kolonietypen variierter Paratyphus B-Stämme, welche die Unterschiede bezüglich Form und Größe der Kolonien auch auf den Blauplatten beibehielten und eine gleichmäßige Wachstumsenergie bei den verschiedenen Varianten aufwiesen.

Beträchtliche Unterschiede fanden sich zwischen den isolierten Varianten von Gaertner-Stämmen bezüglich der Agglutination. Eine kräftige Ausflockung der Bakterien in Serumverdünnungen bis zur Titergrenze der Gaertner-Immunsera wurde nur bei der 3. und 4. Kolonieform erzielt. Die 1. und 2. Varietät erwies sich als hypagglutinabel, insofern als die Keime des 1. Kolonietyps z. B. von einem Gaertner-Immunserum, dessen Grenztiter 3000 war, nur bis zur Serumverdünnung 1:2000, und die Bakterien der 2. Variante, die häufig Spontanagglutination zeigten, bis zur Serumverdünnung 1:1000 noch deutlich beeinflußt wurden. Die Kolonievarietäten 5 und 6 waren trotz zahlreicher Nährbodenpassagen bei wiederholter serologischer Prüfung inagglutinabel. Komplementbindungsversuche mit den verschiedenen Varianten und einem Gaertner-Immunserum lieferten Ergebnisse, die, abgesehen von dem Verhalten der 5. Varietät, den Befunden bei der Agglutination parallel gingen: vollständige Komplementablenkung erfolgte durch die Bakterien des 1., 3, und 4. Kolonietyps, weniger stark, d. h. nur bei stärkerem

Immunserumumsatz vorhanden war sie bei der 2. Variante; in den mit der inagglutinablen 6. Variante geimpften Röhrchen vollends trat durchweg kräftige Hämolyse auf. Dagegen war auch bei dem anderen inagglutinablen Kolonietyp, nämlich der perlmutterartig irisierenden 5. Varietät, in den Röhrchen mit stärkerer Serumkonzentration noch eine gewisse Komplementbindung feststellbar, eine Erscheinung, die wohl darauf zurückzuführen ist, daß bei dieser, die 3. Variante ständig abspaltenden Kolonieform gelegentlich der Antigenherstellung auch geringe Mengen Kulturmaterials der aggutinablen 3. Varietät, das in den Randpartien der Kolonien des 5. Typs stets vorhanden ist, mitverarbeitet wurden.

Ich hatte bereits früher zeigen können, daß zwischen agglutininbindenden und agglutininbildenden Eigenschaften bei inagglutinablen Varianten ein scharfer Gegensatz besteht, und es war mir gelungen, mit Hilfe der inagglutinablen, perlmutterartig glänzenden Variante ein Kaninchenimmunserum herzustellen, das andere an und für sich agglutinable Varietäten eines Gaertner-Stammes bis zur Serumverdünnung 1:40000 auszuflocken vermochte, während die Keime der zugehörigen, zur Serumgewinnung benützten, inagglutinablen 5. Variante von diesem Immunserum nicht einmal bei der hohen Serumkonzentration von 1:100 agglutiniert wurden. Analoge Versuche mit der agglutinablen 6. Varietät führten zu demselben Ergebnis: Das mit den Bakterien dieses Kolonietyps hergestellte Kaninchenimmunserum agglutinierte, mit Ausnahme der inagglutinablen 5. Variante (perlmutterartig glänzender Kolonietyp) und der zugehörigen 6. Variante, die Bakterien aller übrigen 4 Kolonietypen, wobei wiederum die Varietäten 1 und 2 sich als hypagglutinabel erwiesen. Ebenso fielen Komplementbindungsversuche mit diesem neuen Immunserum und der zugehörigen inagglutinablen 6. Varietät stets negativ aus, während die Bakterien der übrigen 5 Kolonievarietäten eine mehr oder weniger weitgehende Komplementablenkung gaben wie mit den gewöhnlichen Gaertner-Immunsera.

Besonderes Interesse bot die Frage der Rückschläge namentlich von dem Gesichtspunkt aus, ob, ähnlich wie bei Paratyphus B-Bakterien, sich aus jenen Gaertner-Kolonietypen, die der inagglutinablen 1. Kolonievarietät von Paratyphus B-Kulturen in Form und Eigenschaften am meisten glichen, nämlich aus der 1. und 2. Gaertner-Variante, vielleicht ebenfalls typhusgleiche Varianten abspalten lassen. Der Verlauf der Versuche zeigte indessen, daß zwischen typischen Paratyphus B-Stämmen und Gaertner-Kulturen auch in dieser Beziehung ein wesentlicher Unterschied besteht. Während bei kurzfristiger Weiterimpfung, abgesehen von der ständig spaltenden und stark labilen, perlmutterartig irisirenden 5. Kolonievarietät, die übrigen Varianten eines Gaertner-Stammes eine ausgesprochen erbliche Konstanz besaßen, waren bei den isolierten Varietäten nach Aussaat aus alten Agar- und Bouillonkulturen auf den frischen Nährböden (Agar) beim Einsetzen von neuen Variationsvorgängen neben den Ausgangskolonien nur verstreute Kolonien anderer bekannter Gaertner-Varietäten, bzw. Rückschläge zu der Ausgangsvariante des betreffenden Gärtner-Stammes nachweisbar. So bildete z. B. eine Bouillonkultur der 2. Variante auf den neuen Nährböden neben sehr zahlreichen, eigenen Kolonieformen noch verstreute Kolonien der 1. und 3. Variante; später wurden sogar Kolonien des zugehörigen Typs überhaupt nicht mehr gefunden, sondern nur solche der 1., 3. und 4. Gaertner-Variante. Die 1. Varietät entwickelte unter den gleichen

Bedingungen außer sehr zahlreichen eigenen Kolonieformen noch zahlreiche der 3. Variante und vereinzelte des 5. Variationstyps. Ueberhaupt besaßen die Gaertner-Kolonievarietäten 1 und 2, welche der inagglutinablen 1. Paratyphus B-Variante dem Aussehen und sonstigen biologischen Verhalten nach am nächsten stehen, nicht annähernd die außerordentlich stark entwickelte, erbliche Konstanz jenes Paratyphus B-Kolonietyps, und ebenso konnten auch jene typhusgleichen Varianten der Paratyphusstämme bei Gaertner-Bakterien bisher nicht aufgefunden werden.

Paratyphus A.

Die Variabilitätserscheinungen bei den Paratyphus A-Kulturen zeigten im Gegensatz zu den Bact. enteritidis Gaertner-Stämmen eine weitgehende Uebereinstimmung mit variierten Paratyphus B-Kulturen im Koloniebild. Die aus alten Paratyphus A-Kulturen angelegten Agarplatten wiesen in der Regel folgende 4 verschiedene, erblich konstante Kolonietypen auf:

1) Große, flache, zackig umrandete, trockene, leicht getrübte, graugrünliche (im Zentrum gelblichweiße) Kolonien mit geriffelter Oberfläche, die sich aus verschieden langen, feinen, schlanken, gut sich färbenden, unbeweglichen, jedoch geißeltragenden Stäbchen mit Neigung zu Fadenbildung zusammensetzen.

2) Kleine, runde, blaugrau durchscheinende, zarte Kolonien („Normalformen") mit sehr kurzen und kurzen, feinen, schlanken, gut sich färbenden, lebhaft beweglichen Stäbchen.

3) Kleine, runde, mattgraugrünliche Kolonien, die aus kurzen, mitteldicken, gut sich färbenden, beweglichen Stäbchen bestehen.

4) Kleine, runde, trübgelblichweiße Kolonien, die von sehr kurzen, dicken, plumpen, kokkenähnlichen, größtenteils schlecht sich färbenden, beweglichen Stäbchen gebildet werden. Bei Ueberimpfung auf andere Nährböden, z. B. Endo-Agar oder Lackmus-Laktose-Agar, bewahren die differenten Varianten im allgemeinen ihre charakteristische Kolonieform und die morphologischen Unterschiede ihrer Bakterien; die Kolonien waren weniger üppig entwickelt, und demgemäß traten auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Varianten nicht so stark hervor. Auf den Differentialnährböden der Typhus-Coli-Gruppe zeigten sämtliche Varietäten das für Paratyphus A-Keime charakteristische Verhalten: Die Lackmusmolke wurde fein gerötet, schwach getrübt, in Barsiekow I-Lösung fand Rötung und Ausfällung statt, Barsiekow II-Lösung blieb unverändert, in der Mannitlösung nach Hetsch erfolgte Rötung, Ausfällung und geringe Gasbildung, in Traubenzuckerbouillon geringe Gasbildung und Trübung, während Milchzuckerbouillon leichte Trübung ohne Gasbildung und die Milch überhaupt keine Veränderung erkennen ließ. In Neutralrotagar kam es zu Gasbildung, Aufhellung und Fluoreszenz. Die Prüfung auf Indolbildung in der Zipfelschen Tryptophanlösung verlief negativ.

Das serologische Verhalten wies jedenfalls einen ausgesprochenen Parallelismus zu dem Verhalten der Paratyphus B-Varianten auf: die lebhaft beweglichen Bakterien der 2., 3. und 4. Varietät wurden von einem Paratyphus A-Immunserum deutlich bis zur Titergrenze 1:2000 agglutiniert, während die Keime des unbeweglichen 1. Kolonietyps sogar bei der Serumkonzentration 1:100 vom Immunserum unbeeinflußt blieben. Im Einklang mit dem serologischen Prüfungsergebnis stand der Ausfall

der Komplementbindungsversuche mit den genannten 4 Varianten und einem Paratyphus A-Immunserum. Während nämlich die agglutinablen Kolonietypen mit dem spezifischen Serum bei 0,01 ccm Serumzusatz komplette bzw. fast komplette Bindung gaben und bei geringeren Serummengen noch deutlich Ablenkung erkennen ließen, trat bei dem inagglutinablen 4. Kolonietyp trotz Zusatzes der gleichen Serummenge vollständige Auflösung der Hammelblutkörperchen ein, und in den Röhrchen mit größeren Serummengen z. B. 0,03 ccm erfolgte unspezifische Hemmung.

Ein interessantes Ergebnis, das den bei Paratyphus B- und Gaertner-Stämmen gemachten Erfahrungen entsprach, erzielte die Prüfung jener inagglutinablen 4. Variante auf ihre agglutininbildenden Fähigkeiten. Das mit Bakterien dieser Varietät immunisierte Kaninchen lieferte ein Serum, das die 3 übrigen, auch sonst gut agglutinablen Varianten noch deutlich bei Serumverdünnung 1:4000 ausflockte, den zugehörigen Stamm selbst aber bei der Serumkonzentration 1:100 unbeeinflußt ließ. Das Agglutininbildungsvermögen steht also im schroffen Gegensatz zu der agglutininbindenden Fähigkeit. Uebereinstimmend damit verliefen Komplementbindungsversuche, die mit sämtlichen 4 Varianten und dem mittels der inagglutinablen 4. Varietät gewonnenen Paratyphus A-Immuuserum ausgeführt wurden: die 3 agglutinablen Variationstypen gaben noch mit Immunserummengen vollständige Komplementbildung, bei denen die Keime des inagglutinablen 4. Kolonietyps keine Komplementablenkung mehr herbeiführten und demgemäß eine komplette Hämolyse nicht zu verhindern vermochten.

Rückschläge, bzw. Abspaltungen von anderen Varianten aus einer der 4 beschriebenen Varietäten traten auch hier unter den bekannten Bedingungen auf.

Dahlemstämme.

Bei dieser Bakterienart handelt es sich um eine anscheinend bei Menschen und Tieren ziemlich weitverbreitete, in ihrem kulturellen Verhalten einheitliche Bakteriengruppe, die von Gildemeister und mir näher beschrieben wurde. Diese Stämme zeigten bezüglich ihrer morphologischen und biologischen Eigenschaften große Aehnlichkeit mit dem Bac. suipestifer Voldagsen, von dem sie sich durch die regelmäßige Bildung von Indol unterscheiden; serologisch zerfallen sie in Untergruppen. Sie besitzen zum Teil eine beträchtliche Virulenz sowie eine bemerkenswerte Giftwirkung für Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten und weiße Mäuse und bilden lösliche Toxine. Dieser Bakteriengruppe kommt eine gewisse praktische Bedeutung zu, da die Dahlemstämme sich gerade bei Infektionskrankheiten im kranken Darm häufig als Begleitbakterien finden, große Neigung zu Paragglutination, namentlich gegenüber Ruhrsera, aufweisen und deshalb mit gutem Erfolg von mir als sogenannte „Leitbakterien“ (Kuhn) für die Diagnosenstellung bei vergeblichen Züchtungsversuchen der vermuteten Infektionserreger verwendet wurden. Sie können aber auch leicht Anlaß zu Verwechselungen und Mißdeutungen geben, weil sie auf den für Stuhluntersuchungen am meisten gebräuchlichen Lackmus-Laktose-Agar- bzw. Endo-Agarplatten in Form von feinen, zarten, dunkelblauen bzw. zarten, farblosen Kolonien nach Art der Kruse-Shiga-Ruhrbakterien oder der Typhuskeime wachsen; die Möglichkeit einer falschen Beurteilung jener Stämme wird bei Umgehung der kulturellen Prüfung verdächtiger Kolonien durch die

so häufig beobachtete Paragglutinabilität der Dahlemstämme noch wesentlich vermehrt. Variierende Dahlemkulturen können auf Agarplatten folgende 3 voneinander deutlich verschiedene Kolonietypen entwickeln:

1) kleine, runde, durchscheinende, graugrünliche (wasserfarbene), schwach granulierte Kolonien mit mittellangen, sehr feinen, schlanken Stäbchen;

2) größere, flache, leicht getrübte, weißlichgrünliche (trüb-wasserfarbene) Kolonien, die sich aus sehr kurzen, plumpen, an den Enden abgerundeten Stäbchen zusammensetzen;

3) kleine, saftige, trübgelblichweiße Kolonien, die aus sehr kurzen, feinen, kokkenähnlichen, häufig wie Diplokokken gelagerten Stäbchen bestehen.

Die Keime der 3 Varianten sind lebhaft beweglich. Bei der Ueberimpfung auf Conradi-Drigalskische Blauplatten bleiben die Unterschiede zwischen den differenten Kolonien und ihrer bakteriellen Zusammensetzung dentlich erhalten: Die kleinen, auf Agar durchscheinenden, graugrünlichen Kolonien der 1. Variante wachsen auf dem neuen Nährboden in Form von kleinen, zarten, dunkelblauen, durchscheinenden Kolonien ähnlich wie die Typhuskeime, der 2. größere Kolonietyp bildet mittelgroße Kolonien von ähnlichem, jedoch trüberem Aussehen, und die 3. auf Agar kleine, trübgelblichweiße Scheibchen bildende Varietät entwickelt auf dem Lackmus-Laktose-Agar kleine, saftige, trübhellblaue Kolonien wie häufig die Paratyphusbakterien. Kulturell zeigen die 3 differenten Dahlemvarianten ein übereinstimmendes Verhalten: so bleiben die beimpften Lentzschen Zuckernährböden (Mannit, Maltose, Saccharose) unverändert blau. Die Lackmusmolke wird überall schwach gerötet und schlägt später zum Teil in Blau um, in Barsiekow I-Lösung erfolgt Rötung und Trübung bzw. Ausfällung, während Barsiekow II-Lösung, Mannitlösung nach Hetsch und Neutralrotagar nicht verändert werden. In Traubenzuckerbouillon kommt es zu geringer Gasbildung, Milchzuckerbouillon wird nur getrübt, in gewöhnlicher Bouillon wird deutlich Indol gebildet.

Rückschläge bzw. Neuabspaltung treten innerhalb der üblichen Zeit und unter den bekannten Bedingungen auf.

Bacterium coli mutabile.

Das sogenannte Bact. coli mutabile stellt kulturell einen Uebergang von echten Paratyphus B-Bakterien zu den Bact. coli commune-Stämmen dar. Die Kulturen des Bact. coli mutabile bilden auf Conradi-Drigalski-Agar bekanntlich zarte, blaue, Paratyphus B-Kolonien ähnliche Scheibchen, auf denen nach einigen Tagen verstreute, kleinste, saftige, weißliche oder weißlichblaue, bei einzelnen farbstoffbildenden Stämmen auch braungelbe Knöpfe aufschießen; impft man von diesem Knopfkolonien wiederum auf Lackmus-Laktose-Agar über, so erhält man ausschließlich rote, den gewöhnlichen Coli-Kolonien gleiche Scheibchen. Analog liegen die Verhältnisse auf dem Endo-Agar, wo sich einerseits farblose Mutterkolonien und leuchtend rote, aus den Knöpfen hervorgegangene Tochterkolonien unterscheiden lassen. Das Wachstum dieser beiden Varietäten einer Bact. coli mutab.-Kultur auf den für die Differentialdiagnose der Typhus-Coli-Gruppe gebräuchlichen Nährböden entspricht im wesentlichen ebenfalls dem biochemischen Verhalten von Paratyphus B- bzw. gewöhnlichen Coli-

Bakterien. Ich hatte in früheren Arbeiten zeigen können, daß es außerdem gelingt, bei jeder dieser beiden Unterarten noch weitere, auf Agarplatten hell und trübe wachsende Varietäten abzuspalten. Bei eingehendem Studium der Variabilität von Bact. coli mutabile war zu erwarten, daß einmal die Zahl der auch auf Agar differenten Varianten sich noch weiter erhöhen würde, daß ferner die Variationsvorgänge im allgemeinen bezüglich Form und Eigenschaften der neuen Varianten zu denselben Koloniebildern wie bei variierenden Paratyphus B- bzw. gewöhnlichen Coli-Kulturen führen würden. Diese Annahme fand ihre Bestätigung: Es ließen sich folgende verschiedene, gut voneinander abgrenzbare Kolonietypen, die große Aehnlichkeit mit Paratyphus B-Varianten aufwiesen, auf den aus alten Bouillonkulturen beimpften Agarplatten feststellen:

1) sehr große, zackig umrandete, flache, trockene, radiär gestreifte, graugrünliche, schwachdurchscheinende Kolonien mit kleinerem, gelblichweißlichem Zentrum. Diese Kolonieform gleicht der ersten Varietät von Paratyphus B und besteht aus kurzen, mitteldicken, gleichmäßig sich färbenden Stäbchen;

2) mittelgroße, stark zackig umrandete, flache, feuchte, trübgrüngraue Kolonien (gleich der weinblattförmigen 6. Variante bei Paratyphus B) mit großem, trüberem Zentrum. Sie werden von sehr kurzen, dicken, plumpen Stäbchen gebildet;

3) kleinere, glattrandige, graugrünliche, schwach durchscheinende Kolonien mit mittellangen bis langen, schlanken, gut sich färbenden Stäbchen (vereinzelt kurze Fäden). Diese Variante gleicht den sogenannten normalen Kolonieformen der Paratyphus- und Coli-Stämme.

4) Kleine, runde, saftige, glattrandige, trübgrünlichweißliche Kolonien, die der trüben, inagglutinablen, durchweg bei den Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe gefundenen Varietät entsprechen und aus kurzen und mittellangen, dicken, plumpen, schlecht sich färbenden Stäbchen bestehen.

Impft man diese auf Agar verschiedenen Varianten auf Conradi-Drigalski-Platten über, so bleiben die Koloniedifferenzen auf dem neuen Nährboden mit voller Deutlichkeit weiter bestehen, und es entwickeln sich dunkelblaue bis hellblaue, in ihrer Form stark voneinander abweichende Kolonien. Läßt man die gut gewachsenen Blauplatten mehrere Tage stehen, so schießen auf sämtlichen 4 verschiedenen Kolonieformen verstreute, kleinste, weißliche oder weißlichblaue Knöpfe auf, aus denen sich bei Abimpfung auf Conrad-Drigalski-Agar wiederum 4 verschiedenartige, der jeweiligen Mutterkolonieform entsprechende, säurebildende, also nach Art von Bact. coli commune rot wachsende Kolonietypen entwickeln. Es bilden sich z. B. aus den Knöpfen der sehr großen, zackig umrandeten, flachen, fein granulierten, blauen Mutterkolonien wiederum sehr große, flache, zackig umrandete, trockene, jedoch rot wachsende Tochterkolonien, die im gefärbten Ausstrichpräparat gleichgestaltete Bakterien wie die zugehörigen Mutterkolonien aufweisen, und aus den Knöpfen der kleinen, runden, glattrandigen, dunkelblauen Normalkolonien wiederum kleine, glattrandige, rote Sekundärkolonien u.s.f. Impft man blaue Ausgangskolonien und zugehörige rote Tochterkolonien z. B. die Kolonien der 1. Variante auf Agar über, so zeigen beide Koloniearten hinsichtlich Form und Farbe dasselbe Aussehen; bei Rückimpfung auf Conradi-Drigalski-Platten tritt sofort wieder der Unterschied bezüglich des mangelnden oder vorhandenen Säurebildungsvermögens hervor. Auf Endo-Agar beobachtet man dieselbe Differen-

zierung zwischen Grund- und Sekundärkolonien, indem die Grundkolonien bei der Weiterimpfung auf diesem Nährmedium farblose, die Knopfkolonien leuchtend rote Scheibchen bilden, die bezüglich Kolonieform und bakterieller Zusammensetzung mit der zugehörigen Grundkolonie übereinstimmen. Die Bakterien sämtlicher 8 Varianten sind, mit Ausnahme der unbeweglichen Keime des 2. Kolonietyps und der zugehörigen roten Sekundärkolonievarietät (6. Typ), gut beweglich.

Bezüglich ihrer chemischen Leistungen verhalten sich die 4 auf Lackmus-Laktose-Agar blau wachsenden Kolonietypen, abgesehen von der Indolbildung, die bei sämtlichen 8 Varianten positiv ausfällt, im wesentlichen wie echte Paratyphus B-Stämme. In Lackmusmolke erfolgte zunächst rotviolette Färbung und binnen 48 Stunden ein von der Oberfläche nach der Tiefe zu fortschreitender Farbenumschlag in Blau; Barsiekow I-Lösung zeigte Rötung und Ausfällung, während Barsiekow II-Lösung unverändert blieb. In der Hetschschen Mannitlösung kam es zu Rötung, Ausfällung und Gasbildung, in Neutralrotagar zu Gasbildung, Aufhellung und Fluoreszenz; in der Traubenzuckerbouillon wird Gas gebildet, in der Milchzuckerbouillon war dagegen keine Vergärung oder nur in Spuren nachweisbar. Die Milch zeigte allmählich zunehmende Aufhellung und Alkalisierung, keine Gerinnung.

Wesentlich andere chemische Eigenschaften besitzen die 4 säurebildenden Varianten (Tochterstämme), die auf dem Conradi-Drigalski-Nährboden in Form von rosaroten bzw. rotvioletten (7. Variante) Kolonien wachsen. Sie verhalten sich kulturell wie echte Bact. coli commune-Stämme: die Lackmusmolke zeigte Rötung und Trübung ohne Farbenumschlag während der folgenden Tage, Barsiekow I- und II-Lösung Rötung und Ausfällung; in der Mannitlösung kam es zur Rötung, Ausfällung und Gasbildung, in Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon zu kräftiger Gasbildung. In Neutralrotagar erfolgte Gasbildung, Aufhellung und Fluoreszenz, die Milch wurde koaguliert.

Um die voraussichtlich bestehende serologische Verwandtschaft zwischen den verschiedenen Varianten näher zu ermitteln, stellte ich mir mit Hilfe der 2. blau wachsenden Varietät eines Coli mutabile-Stammes ein agglutinierendes Kaninchenimmunserum her und prüfte damit sämtliche 8 verschiedenen Kolonietypen. Dabei ergab sich, daß die Keime der auf Lackmus-Laktose-Agar blau wachsenden Varianten 1, 2 und 3 sowie die Bakterien der zugehörigen, auf jenem Nährboden rot wachsenden Tochterstämme 5, 6 und 7 von jenem Immunserum gleichmäßig bis zur Titergrenze 1:2000 agglutiniert wurden; die 4. blau wachsende Kolonieform und der ihr entsprechende, rote Kolonien bildende Tochterstamm (8) erwiesen sich übereinstimmend als inagglutinabel und zeigten nur bei der hohen Serumkonzentration 1:100 eine geringe serologische Beeinflussung. Analog fielen Komplementbindungversuche mit jenem Immunserum und sämtlichen 8 Varianten aus: Die Bakterien der Kolonievarianten 1, 2 und 3 und der zugehörigen Sekundärkoloniestämme 5, 6 und 7 riefen mit je 0,03 ccm Immunserummenge durchweg vollkommene und mit je 0,01 ccm Immunserummenge fast vollkommene Komplementablenkung hervor. — Die vollständige Komplementbildung reichte bei dem als Antigen für die Serumherstellung verwendeten 2. Kolonietyp und der entsprechenden rot wachsenden Tochtervarietät (6) sogar bis zu dem geringen Serumzusatz von 0,005 ccm, während in den Röhrchen, welche Aufschwemmungen der inagglutinablen 4. Coli mutabile-Variante bzw. des zugehörigen rot wachsenden Tochter-

stammes (8) und je 0,03 ccm Immunserum enthielten, fast komplette und in den Röhrchen mit je 0,01 ccm Immunserum komplette Hämolyse eintrat. Die Verhältnisse bezüglich Agglutination und Komplementbindung bzw. das Vorkommen von einzelnen inagglutinablen und nicht komplementbindenden Varianten entsprachen somit den bereits bei der Paratyphusgruppe gemachten Erfahrungen.

Die isolierten Varianten der Coli mutabile-Stämme besitzen eine weitgehende erbliche Konstanz, namentlich der erblich stark fixierte 1. Kolonietyp, und es gelingt erst aus älteren Bouillonkulturen, die mindestens 3 Wochen gestanden haben, neue Abspaltungen bzw. Rückschläge zu züchten.

Bemerkt sei noch, daß Bact. coli mutabile-Stämme sich viel häufiger im menschlichen und tierischen Organismus vorfinden, als nach den bisherigen Mitteilungen und den allgemeinen Erfahrungen der bakteriologischen Untersuchungstätigkeit angenommen wurde. Einen wichtigen Anhaltspunkt für diese Feststellung boten Variationsversuche bei gewöhnlichen Bact. coli-Stämmen. Im Laufe der Untersuchungen stellte es sich heraus, daß die Hälfte von 12 aus dem Stuhl isolierten und durch zahlreiche Agar- und Lackmus-Laktose-Agar-Passagen sicher rein gezüchteten, gewöhnlichen Coli-Stämmen (die auf Conradi-Drigalski-Platten und Endo-Agar durchweg rote Kolonien bildeten, auf den Differentialnährböden sich wie echte Coli-Kulturen verhielten und kräftig Indol bildeten) nach Aussaat aus alten Bouillonkulturen, die für die Darstellung der Variationsvorgänge bei Bact. coli commune benützt werden sollten, überraschenderweise auf den Zuckernährböden, speziell auf Conradi-Drigalski-Platten, außer den roten Ausgangskolonien noch mehrere verschiedenartige, blaue Kolonietypen entwickelten, die regelmäßig nach jeder Abimpfung während der folgenden Tage die für Coli mutabile charakteristischen Knopfkolonien bildeten. Es waren also unter den 12 anscheinend echten Bact. coli commune-Stämmen nur 6 typische Coli-Kulturen vertreten, während die übrigen 6 Stämme nur die säurebildenden, rot wachsenden Varianten von Coli mutabile-Kulturen darstellten.

Ruhrbakterien.

a) Kruse-Shiga-Ruhr.

Das Gesamtbild variierter Kolonietypen fiel bei den verschiedenen Ruhrgruppen sowohl hinsichtlich der Variantenzahl wie bezüglich der Form der einzelnen Variationstypen recht verschieden aus. So lassen sich bei den Ruhrstämmen der Kruse-Shiga-Gruppe aus älteren Bouillonröhrchen stark variierender Kulturen nur 3 verschiedenartige Kolonietypen herauszüchten, die auf Agarplatten folgendes Wachstum zeigten:

1) kleine, blaugrau durchscheinende Kolonien mit feingezähntem Rand und granulierter Oberfläche; sie bestehen aus langen, schlanken, gut sich färbenden Stäbchen, die sehr zahlreiche, verschieden lange Fäden ausbilden;

2) größere, glattrandige, schwach getrübte, grünlichweißliche Kolonien mit kurzen, mitteldicken, gut sich färbenden Stäbchen;

3) kleine, glattrandige, trübgelblichweißliche Kolonien, die sich aus sehr kurzen, dicken, plumpen, an den Enden abgerundeten, meist schlecht sich färbenden Stäbchen zusammensetzen.

Die Bakterien der 3 Varianten sind sämtlich unbeweglich und bilden kein Indol. Auf den Zuckernährböden nach Lentz (Mannit, Maltose, Saccharose) findet keine Vergärung statt, und die Nährböden behalten ihre blaue Farbe bei.

Auch das übrige kulturelle Verhalten der 3 Varianten zeigt keinen Unterschied zwischen den einzelnen Kolonietypen: so wird die Lackmusmolke stets fein gerötet, in Barsiekow I-Lösung erfolgt Rötung und starke Trübung; Barsiekow II-Lösung, Mannitlösung nach Hetsch, Neutralrotagar und Milch bleiben vollkommen unverändert. Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon werden, ohne Gas zu bilden, mäßig getrübt.

Anders liegen die Verhältnisse bezüglich der Agglutination: die beiden heller wachsenden Kolonietypen 1 und 2 werden von den Immunsera regelmäßig bis zur Titergrenze agglutiniert. Die Bakterien der 3. Variante aber, welche Coli ähnliche, trübe Kolonien auf Agar bildet, erweisen sich als inagglutinabel und werden auch bei der Serumkonzentration 1:100 eines Kaninchenimmunserums vom Grenztiter 2000 nicht ausgeflockt.

Die isolierten Varietäten sind bei kurzfristiger Weiterzüchtung erblich konstant und bewahren auch auf den für die praktische Diagnosenstellung verwendeten Nährböden, z. B. den Conradi-Drigalski-Platten, Endo-Agar das verschiedene Aussehen der Kolonien und der sie zusammensetzenden Bakterien: auf den Lackmus-Laktose-Agarplatten wachsen die beiden erstgenannten Kolonietypen in Form kleiner, zarter, dunkelblauer (bei der 1. Variante feingezähnter) Scheibchen, die 3. Varietät in Form von kleinen, trüben, hellweißlichblauen Kolonien.

Beim Auftreten neuer Abspaltungsvorgänge oder Rückschläge beobachtet man mitunter die Ausbildung eigenartiger Sekundärkolonien. Impft man z. B. von älteren Kulturen der auf Agar kleine, trübgelblichweißliche Kolonien bildenden, inagglutinablen 3. Variante auf frische Nährböden über, so wachsen nach 24 Stunden Bebrütung auf der gleichen Agarplatte nebeneinander helle und trübe Kolonien. Während der folgenden Tage entwickeln sich bei einer gewissen Anzahl der kleinen, trüben Ausgangskolonien am Rande, und zwar oft an mehreren Stellen der Kolonie zugleich, hellere, granulierte, rasch wachsende, haubenartig sich anschmiegende Vegetationen, aus denen bei der Abimpfung auf neue Nährböden fast ausschließlich Kolonien der blaugrau durchscheinenden, mit geriffelter Oberfläche und gezähntem Rand ausgestatteten (agglutinablen) 1. Variante hervorgehen. Die Ausbildung dieser Sekundärkolonien dürfte wohl dadurch bedingt sein, daß sich bei variierenden Stämmen die Trennung der bereits variierten und sonst differente Kolonien bildenden Keime durch die 1. Ueberimpfung oft nicht restlos durchführen läßt, so daß eine Anzahl Kolonien eine gemischte Keimzusammensetzung (Zwischen- oder Uebergangskolonietypen!) zeigen und diese erst innerhalb längerer Zeit bei Vermehrung der beigemengten, anders gearteten Keimformen auch äußerlich durch Knopfbildung und andere Erscheinungen der Sekundärvegetationen offenbaren. Auf diese Weise dürften auch sonst häufig die von den Grundkolonien verschiedenen, bei den einzelnen Bakterienarten beobachteten Knopf- oder Sekundärkolonien zustande kommen.

b) Flexner-Ruhr.

Bei den variierenden Stämmen der sogenannten Flexner-Ruhrgruppe erinnert nur der 3. Kolonietyp, wenn man von seinem üppigeren

Wachstum absieht, an die Variationsformen bei der Kruse-Shiga-Ruhr.

Man unterscheidet im allgemeinen folgende 3 verschiedene Varianten:

1) kleine, glattrandige, runde, hell durchscheinende, schwach irisierende Kolonien, die aus mittellangen, mitteldicken, gut sich färbenden Stäbchen bestehen;

2) mittelgroße, zackig umrandete, schwach getrübte, graugrünliche (wasserfarbene) Kolonien, die oftmals infolge schwacher Trübung des Zentrums Ringformen darstellen; sie setzen sich aus sehr kurzen und kurzen, mitteldicken, gut sich färbenden Bakterien zusammen;

3) kleine, glattrandige, runde, trübgelblichweiße (elfenbeinfarbene) Kolonien, die von sehr kurzen, sehr dicken, plumpen, kokkenähnlichen Stäbchen gebildet werden.

Die Bakterien der verschiedenen Kolonievarietäten sind stets unbeweglich; sie bilden in Zipfelscher Tryptophanlösung reichlich Indol und verändern gleichmäßig die Zuckernährböden nach Lentz, von denen sie die mannit- und maltosehaltigen deutlich röten, Lackmus-Saccharose-Agar unverändert lassen. Die sonstigen biochemischen Leistungen der differenten Varianten sind ebenfalls im wesentlichen gleichartig, nur im Verhalten gegenüber Lackmusmolke bestehen Unterschiede: diese Nährlösung, die überall kräftig getrübt wird, nimmt bei der 1. Variante eine rote Farbe, bei der 2. violette und beim 3. Kolonietyp dunkelblaue Färbung an. Dagegen wird Barsiekow I-Lösung übereinstimmend gerötet und ausgefällt ebenso die Mannitlösung von Hetsch; Barsiekow II-Lösung und die beiden Zuckerbouillonröhrchen zeigen nur Trübung ohne Gasbildung an. Neutralrotagar und Milch bleiben unverändert.

Bei der serologischen Prüfung erwiesen sich die beiden 1. Varianten als gut agglutinabel und wurden z. B. von einem Flexner-Ruhr-Immunserum bis zu dessen Titergrenze, d. i. bis zur Serumverdünnung 1:10000 gut ausgeflockt. Die 3. Varietät blieb auch bei der hohen Serumkonzentration 1:100 inagglutinabel. Absättigungsversuche, die in der gleichen Weise wie bei Paratyphus B ausgeführt wurden und dasselbe Ergebnis zeitigten, eines hochwertigen Flexner-Immunserums durch agglutinable bzw. inagglutinable Flexner-Ruhrvarianten erbrachten den Beweis, daß auch bei Flexner-Ruhr die inagglutinable Kolonievarietät, im Gegensatz zu den agglutinablen Varianten, welche die Agglutinine stark absorbieren, auf jenes Immunserum in keiner Weise einwirkt. In gleichem Sinne fielen die Komplementbindungsversuche aus, in denen die Varianten 1 und 2 bei 0,03 ccm Immunserumzusatz eine vollständige Hemmung der Hämolyse herbeiführten, während der inagglutinable 3. Kolonietyp bei Hinzufügen der gleichen Immunserummenge die vollständige Hämolyse nicht zu verhindern vermochte. Ein Kaninchenimmunserum, das mit der 3. inagglutinablen Variante hergestellt wurde, agglutinierte die beiden ersten Varianten kräftig noch bei Serumverdünnung 1:3000, ließ aber den eigenen zugehörigen Stamm die von Anfang an inagglutinable 3. Varietät bei der Serumkonzentration 1:100 vollkommen unbeeinflußt. Entsprechende Befunde wurden bei den Komplementbindungsversuchen erhoben, wo die inagglutinable 3. Variante mit dem eigenen Kaninchenimmunserum im Gegensatz zu den die Hämolyse kräftig hemmenden beiden agglutinablen Kolonievarietäten ohne Einwirkung auf das hämolytische System blieb. Es

besteht also auch hier bei der inagglutinablen Variante jener scharfe Gegensatz zwischen Immunkörper (Agglutinine, komplementbindende Antikörper) bildenden und Immunkörper bindenden Fähigkeiten.

Auch bei der Flexner-Ruhrgruppe gelang es, regelmäßig aus inagglutinablen Variationsstämmen durch Alternlassen der Kulturen (Agar oder Bouillon) Rückschläge zu den agglutinablen Varianten zu erhalten und umgekehrt aus einer der agglutinablen Varietäten die inagglutinable Kolonieform erneut abzuspalten.

c) Y-Ruhr.

Wesentlich mannigfaltiger als bei den 2 vorigen Ruhrbakteriengruppen gestalteten sich die Variationsvorgänge bei den sogenannten Y-Ruhrkeimen. Nach Aussaat aus alten Bouillonkulturen wurden auf Agarplatten nebeneinander folgende verschiedenartige, erblich konstante Kolonietypen aufgefunden:

1) sehr große, flache, trockene, hellweißlichgraue Kolonien mit kleinem, trübem Zentrum; sie setzten sich aus sehr kurzen, dicken, plumpen, kokkenähnlichen Stäbchen zusammen;

2) mittelgroße, rundliche, blaugrau durchscheinende, granulierte Kolonien mit sehr kurzen, schlanken, feinen Stäbchen. Diese Kolonien gelten als sogenannte Normalkolonien;

3) mittelgroße, runde, schwach-getrübte, graugrünliche Ringformen, die aus sehr kurzen, ziemlich feinen, kokkenähnlichen Stäbchen bestehen;

4) mittelgroße, runde, trüb-gelblichweiße (Coli ähnliche) Kolonien, die von sehr kurzen, dicken, plumpen, kokkenähnlichen Bakterien gebildet werden;

5) kleine, stark zackig umrandete, trüb gelblichweiße Kolonien, deren Keime morphologisch den vorigen gleichen.

Auffallenderweise zeigen die variierten Kolonieformen bei den Y-Ruhrbakterien in ihrem Aussehen große Aehnlichkeit mit den Varianten der Paratyphus B-Bakterien. Auch bei den Y-Ruhrstämmen besitzt die 1., sehr große, flache, trockene Kolonien bildende Varietät eine außergewöhnlich große, erbliche Konstanz und vermag wie jene 1. Paratyphus B-Variante beim Altern der Kultur noch eine trübere Unterart von sonst gleichem Aussehen und mit etwas plumperen Bakterienformen abzuspalten. Im Gegensatz zu den übrigen 4 Varianten, die nach kürzerer oder längerer Zeit bei fehlender Zwischenimpfung Rückschläge, bzw. Neuabspaltungen zeigten, erwies sich die 1. Kolonievarietät vorläufig als irreversibel, d. h. es konnten bis zum Absterben der aus jenem Kolonietyp angelegten und schließlich $3^1/_2$ Monate alt gewordenen Bouillonkulturen keine neuen Variationsvorgänge, also Abspaltung von anderen bekannten Varianten, festgestellt werden.

Die Keime sämtlicher Kolonievarietäten sind unbeweglich. Von den Lentzschen Zuckernährböden wird übereinstimmend nur der mannithaltige vergoren, also gerötet, während der Lackmusnähragar mit Maltose oder Saccharose unverändert blau bleibt. Indol wird von keiner der Varianten gebildet (Zipfelsche Tryptophanlösung). Auf den anderen Differentialnährböden rufen die verschiedenen Varianten ebenfalls nur gleichartige Veränderungen hervor, die gewisse graduelle Abstufungen in der Stärke der Reaktion aufweisen: bei 3-tägiger Beobachtung erfolgte in Lackmusmolke Rötung und schwache Trübung, in Barsiekow I-Lösung Rötung und starke Trübung bzw. Ausfällung, ebenso auch in der Hetschschen Mannitlösung. Barsiekow II-Lösung, Neutralrotagar

und Milch blieben unverändert, die Zuckerbouillon (Traubenzucker und Milchzucker) wurde, ohne Gas zu bilden, getrübt.

So sehr das morphologische und kulturelle Verhalten jener zahlreichen Varianten den allgemeinen morphologischen und biochemischen Eigenschaften von Y-Ruhrstämmen entsprach, so stark wichen die serologischen Eigenschaften der differenten Kolonietypen von der Norm ab: von 5 verschiedenen Varietäten waren nur die Bakterien der sogenannten Normalkolonien (2. Variante) gut agglutinabel und wurden z. B. von einem Y-Ruhrimmunserum, dessen Höchsttiter 10000 betrug, bis zur Titergrenze ausgeflockt; die 4 übrigen Varianten, also die Bakterien der Kolonieform 1, 3, 4 und 5, erwiesen sich als inagglutinabel und zeigten nur bei der hohen Serumkonzentration 1:100 eine geringe, noch eben erkennbare, serologische Beeinflussung.

Diese weitgehende Aufhebung der Agglutinabilität bei der großen Mehrzahl der Variationsformen von Y-Ruhrkulturen ebenso wie die Inagglutinabilität von Varianten bei der Kruse-Shiga- bzw. Flexner-Ruhr bereiten in der praktischen Ruhrdiagnosenstellung große Schwierigkeiten und erhöhen die Zahl der sogenannten inagglutinablen Ruhrkulturen ganz beträchtlich, wie ich durch eigene Untersuchungen, ferner, unabhängig von mir, auch Gildemeister feststellen konnte. Es gelang uns, bei einer Anzahl inagglutinabler Ruhrstämme, die morphologisch und biochemisch teils wie Kruse-Shiga- teils wie Flexner- bzw. Y-Ruhrbakterien sich verhielten, durch Auslösung von Variationsvorgängen gut agglutinable Varianten herauszuzüchten, die von den entsprechenden Ruhrimmunsera kräftig serologisch beeinflußt wurden. Diese Feststellung erscheint von Wichtigkeit, weil sie zeigt, daß die rein serologische Diagnosenstellung bei ruhrverdächtigen Kolonien, im Gegensatz zu der morphologischen und kulturellen Ueberprüfung, zu zahlreichen Fehlschlägen führen muß und insbesondere die inagglutinablen Variationsformen echter, giftiger und giftarmer Dysenteriestämme nicht berücksichtigt.

Aehnlich wie bei Typhus- und Paratyphus B-Kulturen beobachtete ich auch bei Y-Ruhrbakterien, z. B. bei dem aus Stuhl gezüchteten Stamm 729, auf den 1., unmittelbar mit verdächtigem Material beimpften Lackmus-Laktose-Agarplatten jene eigenartigen, als „verstümmelte" Mischformen bezeichneten Kolonietypen. Es war dasselbe vielgestaltige Variationsbild, bei dem sich neben wenigen runden, glattrandigen, trübweißlichblauen, gewöhnlichen Kolonieformen sehr zahlreiche, verschieden große, teils halbmondförmige, teils sektoren- oder rhomboidartige teils splitterförmige Koloniegebilde auf jenem Nährboden vorfanden, die sich aus 2 verschiedenartigen Kulturbestandteilen, und zwar aus trübblauer, saftiger und dunkelblauer, äußerst zarter, durchscheinender Kulturmasse zusammensetzten. Auch hier erhielt man bei der Weiterimpfung aus dem saftigeren, trüberen Kolonieanteil bis auf vereinzelte Mischkolonien ausschließlich mittelgroße, trübweißlichblaue, glattrandige, runde „Normal"-Kolonien, bei der Abimpfung aus dem zarten, hellblauen, kaum sichtbaren Koloniebestandteil ausschließlich neue, vielgestaltige „Mischkolonien". Bei Weiterzüchtung auf anderen Nährböden z. B. auf Agarplatten zeigt der trübere Kolonieanteil der Mischformen ebenso wie die runden, glattrandigen, aus ihm hervorgegangenen „Normalkolonien" eine trübe, graugrünliche Farbe, die hellere Kulturmasse der Mischkolonien ein blaugrau durchscheinendes Aussehen. Zwischen den verschiedenartigen Bestand-

teilen einer Mischkolonie bestehen ausgeprägte morphologische Differenzen der an der Koloniebildung beteiligten Keime: die trübe Kulturmasse wird von sehr kurzen, sehr dicken, plumpen, kokkenähnlichen Stäbchen, die helle, zarte von kurzen bis mittellangen, mitteldicken, zur Fadenbildung neigenden, schlecht sich färbenden Bakterien gebildet. Die Keime der Mischkolonien wie der normalen Formen sind unbeweglich, zeigen kulturell auf den Lentzschen Zuckernährböden und den für die Differentialdiagnose der Typhus-Coli-Gruppe gebräuchlichen Nährböden ein übereinstimmendes Verhalten und werden von Ruhrimmunsera bis zur Titergrenze agglutiniert.

Daß die Ursache für diese eigenartigen Variationserscheinungen in einer Disposition der betreffenden Kulturen (Prävariationsphase) zu suchen ist und nicht auf der Zusammensetzung der zur Isolierung der Stämme benutzten Nährböden beruht, geht daraus hervor, daß gleichzeitig eine Reihe anderer Y-Ruhrkulturen auf demselben Nährbodensubstrat aus Fäzes gezüchtet wurde und nur sogenannte normale Koloniebilder aufwies.

Kapselbazillen.

Als Ausgangsmaterial für die Untersuchungen auf Variabilität von Kapselbazillen dienten Kulturen von Bact. pneumoniae Friedländer, die bei Fällen von Darmkatarrh aus dem Stuhl gezüchtet wurden. Gelegentlich früherer Untersuchungen hatte ich, ebenso wie Beham und Toenniessen, bei variierenden Kapselbazillenstämmen neben kleinen, zarten, durchscheinenden, schleimlosen noch große, trübe, gelblichweißliche, stark schleimbildende Kolonien gefunden, bei denen auch weitgehende morphologische Differenzen (Form und Größe der Keime, Kapselbildung) zwischen den Bakterien der verschiedenen Kolonietypen bestanden. Weitere Versuche, die darauf abzielten, ähnlich wie in den vorstehend behandelten Abschnitten über bakterielle Variabilität, durch beträchtlich gesteigerte Reizeinwirkung auf die Keime und anschließend sich über die ganze Ablaufszeit des Variationsprozesses erstreckende, genaue Beobachtung auch bei dieser Bakterienart eine erschöpfende Zahl von variierten Kolonieformen aufzudecken, stießen auf beträchtliche Schwierigkeiten und brachten bei der bisherigen Versuchstechnik insofern nicht das gewünschte Ergebnis, als zunächst, außer den 2 bereits bekannten, nur ein weiterer neuer Kolonietyp ermittelt werden konnte. Es ließen sich demnach bei den Kapselbazillen folgende verschiedenartigen, erblich konstanten Varianten feststellen, die auf Agarplatten nachstehendes Wachstum zeigten:

1) sehr große, runde, kuppenförmige, mattglasartig aussehende, stark schleimige Kolonien,

2) kleine, runde, saftige, trübweißlichgrünliche, glänzende, nicht schleimbildende Kolonien,

3) kleinste, zarte, hell durchscheinende, ebenfalls schleimlose Kolonien mit feingranulierter Oberfläche.

Die Hauptschwierigkeit bei dem Versuch, neue Varietäten aufzufinden, lag darin, daß die Stämme bzw. die bisher ermittelten Varianten insbesondere die schleimbildende Kolonieform eine recht beschränkte Lebensdauer aufweisen und in Bouillonkulturen schon nach wenigen Wochen zugrunde gehen. Ich wählte daher einen anderen Weg, der sich nach meinen eigenen und den Erfahrungen anderer Autoren ebenfalls als gangbar erwiesen hatte, nämlich den tierischen Organismus, der nach

den früher gemachten Beobachtungen ebenfalls Variationsprozesse, wenn auch in der Regel von wesentlich geringerem Umfange, als dies bei der Züchtung aus künstlichen Nährmedien der Fall ist, auszulösen vermag. Von den geimpften weißen Mäusen starben indessen nur die Tiere, die mit der 1., große, schleimige Kolonien bildenden Variante infiziert waren, während die beiden anderen Varietäten trotz Injektion von reichlicherem Material die Mäuse nicht zu töten vermochten. Die aus dem Herzblut der eingegangenen Tiere angelegten Agarplatten brachten überraschenderweise Variationsbilder zum Vorschein, die ungleich mannigfaltiger waren als die aus alten Bouillon- oder Agarkulturen erzielten, und es wuchsen außer den bereits beschriebenen, ebenfalls auf den Nährböden vertretenen Kolonieformen noch folgende weitere, differente Variationstypen:

4) große, runde, kuppenförmige, trübgelblichweiße, stark schleimbildende Kolonien,

5) sehr kleine, runde, saftige, trübgelblichweiße, glänzende, nicht schleimbildende Kolonien, die zu den ständig rückschlagenden Sippen gehören und bei der Weiterimpfung stets neben zahlreichen, eigenen noch Kolonien der 2. helleren und größeren Variationsform entwickelten.

Entsprechend dieser amphimorphen Veranlagung der 5. Varietät beobachtet man schon beim Stehenlassen der frisch bewachsenen Platte während der folgenden Tage eine Differenzierung des Protoplasmas, indem sich in den Kolonien speichenförmige oder sektorenartige Trübungen bilden, deren Basis vom nunmehr getrübten Mittelpunkt der Kolonie ausgeht, während die Kolonien der von diesem Variationstyp abgespaltenen 2. Variante beim Altern nur eine geringe, gleichmäßig die ganze Kolonie befallende Trübung erfahren.

6) kleine, runde, flache, grünlichgraue, nicht schleimbildende Kolonien mit hellerer Randzone und trüberem Zentrum.

Daß diese 6 Varianten von Bact. pneumoniae Friedländer trotz ihrer großen Verschiedenheit nur gemeinsame Erscheinungsformen desselben Stammes sind geht aus den weiter unten folgenden Untersuchungsergebnissen über kulturelles und serologisches Verhalten hervor.

Was die morphologische Zusammensetzung der einzelnen Varianten anlangt, so bestehen sowohl bezüglich der Form der Keime, wie hinsichtlich ihrer Kapselbildung beträchtliche Unterschiede: Die Bakterien der auf Agar schleimig wachsenden Varianten 1 und 4 stellen dicke, plumpe bzw. mittellange, schlanke Stäbchen dar und besitzen sehr große und weite (Riesenkapseln) bzw. große, weite Kapseln. Von den schleimlosen Kolonietypen besteht die 2. Variante aus kurzen, mitteldicken Bakterien mit schmalen, eng anliegenden Kapseln und die ständig Kolonien des 2. Typs abspaltende 5. Variante aus sehr kurzen, sehr dicken, plumpen, kokkenähnlichen, schlecht sich färbenden Stäbchen, die Kapseln von mittlerer Weite aufweisen. Die 3. Kolonievarietät wird von kurzen bis mittellangen, mitteldicken Stäbchen gebildet, die meist zu langen Fäden auswachsen und in schmale, enge Kapseln eingeschlossen sind. Die 6. Variationsform setzt sich aus sehr kurzen, mitteldicken, kokkenähnlichen Stäbchen zusammen, die von sehr engen Kapseln umgeben sind.

Die Bakterien sämtlicher Varietäten sind unbeweglich und lassen sich nicht nach Gram färben. In Bouillon folgt gleichmäßige Trübung der Nährflüssigkeit; am stärksten bei den schleimbildenden Varianten, die in den Röhrchen einen schleimigen Bodensatz, ferner an der Ober-

fläche eine derbe Kahmhaut bilden. Noch mehr treten die Unterschiede zwischen einzelnen Varianten auf den zuckerhaltigen Farbennährböden hervor. So wächst auf dem Conradi-Drigalski-Agar die 1. Variante in Form von sehr großen, kuppenförmigen, glasig-schleimigen, runden, bläulichweißlichen und die 4. Varietät in Form von großen, kuppenförmigen, hellrosafarbenen, stark schleimigen, undurchsichtigen Kolonien. Die Kolonien des 3. Typs stellen sehr feine, zarte, schwach violette Scheibchen mit granulierter Oberfläche dar, die 2. Variante entwickelt sehr kleine, runde, weißlichblaue, schleimlose Kolonien mit feinem, rötlich schimmerndem Zentrum und ähnlich auch die 5. Variante. Der 6. Kolonietyp bildet kleine, flache, zarte, trübe, dunkelblaue, schleimfreie Scheibchen.

Läßt man die beimpften Lackmus-Laktose-Agarplatten längere Zeit hindurch bei Zimmerwärme stehen, so bilden auch die innerhalb 48 Stunden auf jenem Nährboden schleimlos wachsenden Varianten mit Ausnahme der 6. Kolonievarietät während der folgenden Tage einen dicken Schleimwall aus, der allmählich die ursprüngliche, zunächst als nabelförmige Koloniemitte fortbestehende Kolonie vollständig überzieht und dann den Eindruck schon von Anfang an schleimig wachsender Kolonieformen hervorruft. Impft man von solchen schleimig gewordenen Kolonievarietäten auf neue Nährböden über, so entsteht auf diesen zunächst wieder die ursprüngliche, nicht schleimbildende Kolonieform. Die 6. Variante, d. i. die auf Lackmus-Laktose-Agar kleine, dunkelblaue, schleimfreie Kolonien bildende Varietät erzeugt selbst keinen Schleimwall, dagegen entwickeln sich bei längerem Stehen auf diesen Kolonien bzw. vom Kolonierand aus hervorsprossend weißliche, stark schleimige Knopfkolonien. Wird von diesen Sekundärkolonien auf neue Nährmedien überimpft, so wachsen diese Tochterkolonien als zarte, glattrandige, leuchtend rote, schleimlose, Coli-Kolonien ähnliche Scheibchen, die dann beim Stehenlassen in Zimmertemperatur genau wie die übrigen, zunächst schleimlosen Varianten einen üppigen Schleimwall am Kolonierande ausbilden. Auf Agar dagegen bestehen zwischen Grundkolonien und abgeimpften Knopfkolonien dauernd keinerlei Unterschiede.

Beim Endo-Agar liegen die Verhältnisse wie beim Conradi-Drigalski-Agar: die verschiedenen Kolonietypen und die sie zusammensetzenden Bakterien bewahren nach der Ueberimpfung ihre Form und ihre Eigenschaften bei; insbesondere findet man die Gruppierung der Varianten in schleimbildende und schleimlose mit derselben Deutlichkeit ausgeprägt.

Auf den Differentialnährböden für die Typhus-Coli-Gruppe verlaufen die Reaktionen bei den einzelnen Varianten zum Teil gleichartig, zum Teil bestehen gewisse Unterschiede, die das Zuckerspaltungsvermögen (Traubenzucker und Milchzucker) und vor allem die Einwirkung auf Milch betreffen. Die Lackmusmolke wird von den Keimen sämtlicher Varietäten gerötet und getrübt, in Barsiekow I-Lösung erfolgt Rötung und Ausfällung, in Barsiekow II-Lösung Rötung und Trübung, während in der Hetschschen Mannitlösung Rötung, starke Trübung, bzw. Ausfällung und geringe Gasbildung zustande kommt. Indol wird selbst in 14 Tage alten Kulturen (Tryptophanlösung nach Zipfel) nicht gebildet. Die beiden schleimbildenden Varianten 1 und 4, ebenso wie die 2. und die mit dieser eng zusammenhängende 5. Varietät, rufen in Traubenzuckerbouillon geringe Gasbildung hervor, während die Röhrchen mit Milchzuckerbouillon keine Gasbildung aufweisen. Der an und für sich

recht kümmerlich wachsende 3. Kolonietyp bildet in der Regel weder in Traubenzucker-, noch in Milchzuckerbouillon Gas; mitunter entwickelt sich jedoch wohl bei kräftigerem Wachstum auch in der Traubenzuckerbouillon Gas in Spuren. Die 6. Variante und die zugehörigen, aus den schleimigen Knöpfen hervorgegangenen Tochterkolonien bewirken in Traubenzucker-, wie in Milchzuckerbouillon kräftige Vergärung.

Im Verhalten gegenüber der Milch werden regelmäßig ausgesprochene Unterschiede beobachtet: Während die binnen 24 Stunden stark schleimbildende 4. Variante schon innerhalb einiger Tage die Milch regelmäßig koaguliert — das Verhalten des 1. Kolonietyps ist wechselnd und bewirkt nur zeitweilig eine Gerinnung der Milch —, bleibt die Milch bei sämtlichen übrigen Variationsformen innerhalb 3 Wochen langer Bebrütung bei 35° vollkommen unverändert. Die ständig Milch koagulierende 4. Variante würde somit auch bezüglich ihrer sonstigen kulturellen Eigenschaften dem Bact. acidi lactici oder Bact. lactis aërogenes entsprechen, während die schleimlosen übrigen Kolonietypen nach Art von Bact. pneumoniae Friedländer Milch nicht zur Gerinnung bringen. Der 1. stark schleimige Kolonietyp entspricht in dieser Hinsicht bald dem Bact. acidi lactici, bald dem Bact. pneumoniae, indem die Keime dieser Variante oft innerhalb 6 Tage Milch koagulieren, oft innerhalb 3 Wochen Milch ganz unverändert lassen. Daß die verschiedenartigen Varianten eines bestimmten Ausgangskolonietyps, der sonst dem Bact. pneumoniae gleich ist, trotz ihres gemeinsamen Ursprunges und ihrer serologischen Zusammengehörigkeit, die noch näher besprochen wird, kulturell bald wie Bact. acidi lactici, bald wie Bact. pneumoniae sich verhalten, bringt eine Bestätigung des schon seit langer Zeit von Lehmann und Neumann eingenommenen Standpunktes, demzufolge jene „Arten" (Bact. acidi lactici, Bact. lactis aërogenes und Bact. pneumoniae) „botanisch nur biologisch charakterisierte Anpassungsformen des gleichen Organismus sind".

Unterschiede zwischen den verschiedenen Kolonietypen bestehen auch hinsichtlich der Virulenz: während die großen, schleimbildenden Kolonievarietäten schon in geringen Mengen bei subkutaner Verimpfung weiße Mäuse zu töten vermögen, sind selbst größere Mengen Kulturmaterials der schleimlosen Varianten diesen Tieren gegenüber wirkungslos.

Eine Bestätigung der Zusammengehörigkeit jener so stark differenten Kolonietypen brachte das Ergebnis der Agglutinationsprüfung, die mit sämtlichen Varianten und einem mit Hilfe der großen, schleimigen 1. Kolonievarietät hergestellten Kaninchenimmunserum ausgeführt wurde. Die schleimlosen Kolonietypen 2, 3 und 5 wurden von jenem gewissermaßen heterologen Immunserum prompt bis zur Verdünnung 1:1000 bzw. 1:2000 agglutiniert, während die Keime der immunisierenden, schleimig wachsenden 1. Variante, ebenso wie die Bakterien der gleichfalls reichlich schleimbildenden 4. Varietät, ferner die der 6., schleimlosen Variante und ihrer Sekundärkolonien (Knopfkolonien) auch bei der Serumkonzentration von 1:100 nicht beeinflußt wurden. Aehnlich fielen auch die Komplementbindungsversuche mit den verschiedenen Kolonietypen und jenem Immunserum aus: die 3 agglutinablen, schleimlosen Varietäten 2, 3 und 5 erzielten mit je 0,03 ccm Immunserum eine vollständige Komplementablenkung, bei der jenes Immunserum liefernden 1. Variante erfolgte dagegen trotz Zusatzes der gleichen Serummenge komplette Hämolyse.

Diese serologischen Verhältnisse verdienen eine besondere Beachtung, weil die Keime der stark schleimigen 1. Variante, entgegen früherer Annahme (Streit), trotz ihrer Riesenkapseln ein brauchbares Antigen für Agglutininbildung abgaben und ein Immunserum zu erzeugen vermögen, das die anderen schleimlosen Varietäten ebenso gut agglutiniert, wie wenn das Immunserum mit diesen Varietäten selbst hergestellt worden wäre. Ferner sind die schleimigen Varianten imstande, reichlich komplementbindende, gegen die schleimlosen Kolonietypen gerichtete Antikörper im tierischen Organismus zu bilden; dabei sind sie selbst, wahrscheinlich durch ihre großen Kapseln, gegen die Einwirkung von Agglutininen und komplementbindenden Antikörpern ihres eigenen Serums gut geschützt. Bei dem inagglutinablen und nicht komplementbindenden, schleimlosen, eng bekapselten 3. Kolonietyp ebenso wie bei den zugehörigen Knopfkolonien handelt es sich zweifellos um gewöhnliche, inagglutinable Varietäten, wie sie bereits bei den anderen, vorstehend beschriebenen, variierenden Bakterienarten beobachtet wurden. Doch sind es anscheinend auch bei solchen nicht durch starke Bekapselung geschützten, inagglutinablen Varianten nur rein äußerliche Faktoren, welche die Inagglutinabilität bedingen und mit dem äußeren Bau der Zellen selbst zusammenhängen dürften, nicht aber auf einer stattgehabten Differenzierung von Eiweißsubstanz beruhen. Dafür, daß das Zelleiweiß bei den inagglutinablen oder hypagglutinablen Kolonietypen nicht von dem der agglutinablen Varietäten verschieden ist, spricht die Beobachtung, daß auch Keime inagglutinabler Varianten gute Antigene für die Gewinnung von Immunsera abgeben. Es lag daher die Möglichkeit nahe, daß es durch eine gewisse Vorbehandlung der verschiedenartigen Keime vielleicht gelingt, jene Ursachen auszuschalten, welche die Einwirkung der Immunsera auf die inagglutinablen und nicht komplementbindenden Varianten verhindern. Zu diesem Zwecke wurden physiologische Kochsalzaufschwemmungen der verschiedenen Kolonietypen von Bact. pneumoniae mit Antiformin versetzt und kräftig durchgeschüttelt, bis eine feine, milchige Trübung der Flüssigkeit die Auflösung der Bakterien anzeigte. Das Antiformin wurde dann durch Zusatz von Kalilauge wieder neutralisiert, und die Antigene selbst wurden auf unspezifische Hemmung austitriert. Das Ergebnis der mit solchen Antigenen und jenem Immunserum durchgeführten Komplementbindung bestätigte die Auffassung von der Einheitlichkeit der Eiweißsubstanz bei den so vorbehandelten Varianten. Sämtliche 6 Kolonietypen, sowie die aus der 6. Variante hervorgegangenen roten Knopfkolonieformen bewirkten mit je 0,03 ccm Immunserumzusatz noch eine deutlich ausgesprochene Komplementbindung, während ein zur Kontrolle verwendeter Bact. coli mutabile-Stamm keinerlei Komplementablenkung erzielte.

Bezüglich der Konstanz der einzelnen Varianten bestehen gewisse Unterschiede. Abgesehen von dem ständig Knopfkolonien abspaltenden 6. Kolonietyp, behalten die übrigen Varietäten bei kurzfristiger Weiterzüchtung ihre Form und sonstige Beschaffenheit sowie die differente bakterielle Zusammensetzung. Läßt man dagegen die Kulturröhrchen längere Zeit hindurch ohne Zwischenpassagen stehen, so treten Rückschläge auf, und es erscheinen z. B. neben der 1., stark schleimigen Ausgangskolonieform noch die 4. schleimbildende sowie Kolonien anderer, schleimloser Varietäten. Tierpassagen mit alten Agarkulturen, die erst 1—2 Tage vor der Einspritzung nochmals umgezüchtet waren, wirkten

stark belebend und differenzierend auf die Variationsvorgänge ein. Neue Abspaltungsvorgänge oder Rückschläge erfolgen bei den schleimbildenden Varianten wesentlich früher als bei den trockenen, schleimlosen Kolonietypen.

Wie bereits in dem Abschnitt über Bact. coli mutabile betont wurde, sind rote, schleimlose Kolonien, welche auf den für die Stuhluntersuchungen benutzten Conradi-Drigalski- oder Endo-Agarplatten wachsen, nicht ohne weiteres, wie dies sonst vielfach angenommen wird, als gewöhnliche Bact. coli-Kolonien aufzufassen. Ein nicht unbeträchtlicher Teil von solchen Kolonien scheidet als rot wachsende Variationsform der vom gewöhnlichen Bact. coli wie vom Paratyphus ebenso verschiedenen Coli mutabile-Stämme aus. Eine weitere Einschränkung der Zahl von echten Coli commune-Kulturen erfolgt durch die Abtrennung der gleichfalls im Stuhl keinesfalls seltenen und auf den Zuckernährböden rot wachsenden, nicht schleimbildenden Varianten von Bact. pneumoniae bzw. Bact. acidi lactici, die sich von gewöhnlichen Coli-Stämmen durch die fehlende Beweglichkeit und das mangelnde Indolbildungsvermögen unterscheiden. Immerhin ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß so nahe verwandte Bakterienarten wie Bact. coli mutabile, Bact. coli commune und Bact. pneumoniae, vielleicht nur Varietäten ein und derselben Bakterienart darstellen, eine Frage, die noch Gegenstand besonderer, eingehender Untersuchungen werden soll. Es ist ferner durchaus wahrscheinlich, daß sich im tierischen Organismus nicht gleichzeitig eine Mehrzahl von verschiedenen Bact. coli-Stämmen befindet, wie dies bei Betrachtung frisch bewachsener Stuhlplatten zunächst den Anschein hat, sondern daß jedes Individuum seinen besonderen Bact. coli-Stamm besitzt, der allerdings auf den mit Fäzes beimpften Nährböden verschiedenartige Kolonievarietäten ausbildet und so eine Mehrheit von verschiedenen Kulturen vortäuscht. Auch diese Frage wird im Anschluß an die obige näher verfolgt werden.

Bacterium mucosum.

Eine besondere Bakterienart, die, abgesehen von dem fehlenden Gasbildungsvermögen, sonst kulturell und morphologisch dem Bact. coli commune nahesteht, stellen Stämme dar, die ziemlich häufig als anscheinend saprophytische Darmbewohner bei Menschen und Tieren gefunden werden und ebenfalls stark schleimige Varianten bilden können. Gewöhnlich fällt auf den mit Fäzes beimpften Lackmus-Laktose-Agar- oder Endo-Agarplatten zunächst ein Kolonietyp dieser Bakterienart auf, der in Form einzelner, sehr großer, kuppenförmiger, stark schleimiger, blaßrosafarbener, glänzender Kolonien wächst. Diese Kolonievarietät zeigt auf den ersten Blick eine gewisse Aehnlichkeit mit den bekannten großen Schleimkolonien von Bact. pneumoniae bzw. Bact. acidi lactici, und wird dann, da man in der Regel diesen Kolonien wegen ihrer saprophytischen Natur keine weitere Aufmerksamkeit schenkt, für Kolonien der letzteren Art gehalten. Versucht man jedoch, von diesen großen Mucosus-Kolonien abzuimpfen, so stellt sich im Gegensatz zu den leicht abstreifbaren, stark fadenziehenden Kolonien der Pneumoniebakterien heraus, daß die Kulturmasse der Mucosus-Kolonien außerordentlich fest am Nährboden haftet, unter dem Druck der abimpfenden Oese elastisch federnd ausweicht und sich ohne Beschädigung des Nährsubstrates in nennenswerten Mengen über-

haupt nicht abnehmen läßt. Im gefärbten Ausstrichpräparat (Fuchsin) bestehen diese Kolonien aus sehr kurzen, feinen, kokken- bzw. diplokokkenähnlichen Stäbchen mit eng anliegender Kapsel (im Gegensatz zu den weit bekapselten Bakterien der sehr ähnlich aussehenden, schleimigen Kolonien von Bact. pneumoniae), die in rötlichem Schleim eingebettet erscheinen. Die Bakterien sind lebhaft beweglich. Ich wählte diese große, schleimbildende Kolonievarietät als Ausgangsmaterial für die Untersuchungen der genannten Bakterienart auf Variabilität und legte wiederum aus alten Bouillonkulturen Ausstriche auf Lackmus-Laktose-Agarplatten an, die ich statt der gewöhnlichen Agarplatte benutzte, weil die Unterschiede zwischen den einzelnen Varianten auf jenem Nährboden viel besser hervortreten. Es ließen sich im Laufe der Untersuchungen folgende stark differente Kolonietypen feststellen:

1) die bereits erwähnten, sehr großen, kuppenförmigen, stark schleimbildenden, blaßrosafarbenen Kolonien;

2) kleine, weißlichblaue Kolonien mit rötlichgelbem Zentrum, die von sehr kurzen, dicken, plumpen, kokken-, bzw. diplokokkenähnlichen Stäbchen gebildet werden;

3) sehr kleine, zarte, rötlichbraune, schwach getrübte Kolonien nach Art schwach vergärender Coli-Stämme; die Keime dieser Kolonien sind den vorigen gleich, jedoch feiner und weniger plump;

4) kleine, zarte, dunkelblaue, Typhuskolonien ähnliche Stäbchen, die sich aus kurzen, mitteldicken Stäbchen zusammensetzen;

5) etwas größere, zarte, hellblaue, Paratyphuskolonien ähnliche Kolonien, die aus kurzen und sehr kurzen, feinen, schlanken Bakterien bestehen.

Impft man diese isolierten Kolonievarietäten auf eine Blauplatte nebeneinander, so stellen sie Koloniebilder dar, wie man sie getrennt bei den voneinander so stark abweichenden Bakterienarten der Typhus-Coli-Gruppe gewöhnlich zu Gesicht bekommt, und erwecken zunächst den Eindruck, als ob man es mit ganz verschiedenen Bakterienarten zu tun hätte. Um so überraschender wirkt daher das Prüfungsergebnis der morphologischen und biochemischen Eigenschaften. Die Bouillon wird von sämtlichen Varianten gleichmäßig getrübt; die Keime sämtlicher Kolonietypen sind lebhaft beweglich und ausschließlich mit eng anliegenden Kapseln versehen im Gegensatz zu den Varianten des Bact. pneumoniae Friedländer. Was das sonstige kulturelle Verhalten anlangt, so wird die Lackmusmolke von sämtlichen Kolonietypen gerötet und getrübt ähnlich wie bei Bact. coli. In Barsiekow I-Lösung tritt überall während der ersten Tage Rötung und Ausfällung ein; anschließend kommt es dann zu einer von unten nach oben fortschreitenden Entfärbung der koagulierten Masse, die allmählich porzellanweiß wird. Barsiekow II-Lösung wird von den Typhus-, bzw. Paratyphuskolonien ähnlichen, blau wachsenden Varianten 4 und 5 innerhalb einiger Tage nur schwach gerötet und getrübt; bei den übrigen erleidet sie nach anfänglicher Rötung und Trübung die gleichen Veränderungen wie die Barsiekow I-Lösung; die Mannitlösung nach Hetsch zeigte überall Rötung und Ausfällung und später die allmähliche Entfärbung der koagulierten Masse, dagegen keine Gasbildung. Das fehlende Gasbildungsvermögen, das die geschilderte Bakterienart von dem gewöhnlichen Bact. coli unterscheidet, erstreckt sich auch auf das Verhalten gegenüber Traubenzucker und Milchzucker, und die verschiedenen Varianten bilden in Traubenzucker- bzw. Milchzuckerbouillon nur einen

stark flockigen Bodensatz, während die Hauptmenge der Nährflüssigkeit klar aussieht. Neutralrotagar bleibt wie bei Typhus- und Ruhrkeimen unverändert. Das Indolbildungsvermögen ist abgesehen von der 5., hellblaue Kolonien bildenden Variante, die nur Spuren von Indol erzeugt, kräftig entwickelt. In der bakteriologischen Untersuchungstätigkeit bereiten die beiden blau wachsenden Varianten 4 und 5 der Diagnosestellung auch durch ihr Wachstum auf den erwähnten Differentialnährböden bei der in der Praxis üblichen 24-stündigen Beobachtung nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten; denn, abgesehen von einer meist noch nicht deutlich erkennbaren Rötung der Barsiekow II-Lösung, wachsen diese Keime auf jenen Nährmedien genau wie Typhus-, bzw. giftarme Dysenteriebazillen und unterscheiden sich von den Typhuskeimen nur durch die fehlende Agglutination und die (vielfach nur schwach ausgeprägte) Indolbildung, von den Ruhrbazillen durch ihre Beweglichkeit und durch die fehlende Agglutination. Erhöht werden jene Schwierigkeiten durch den Umstand, daß bei Typhusstämmen und mehr noch bei den giftarmen Ruhrkulturen inagglutinable Varianten keineswegs selten vorkommen, ferner dadurch, daß jene Mucosus-Stämme im menschlichen Darm gelegentlich auch paragglutinabel werden. Es empfiehlt sich daher, in zweifelhaften Fällen die beimpften Differentialnährböden 48 Stunden lang zu kontrollieren, selbst wenn dadurch die Diagnosenstellung eine Verspätung erleiden sollte. Es kommt innerhalb dieser Frist in der Regel zu einer mehr oder weniger deutlichen Rötung der Barsiekow II-Lösung, wie sie bei Typhus- und Ruhrkeimen niemals beobachtet wird.

Läßt man die beimpften Conradi-Drigalski-Platten längere Zeit bei Zimmerwärme stehen, so schießen auf den zarten, blauen Kolonien der 4. und 5. Varietät kleinste, weißliche bis weißlichblaue Knöpfe auf. Bei Abimpfung entwickeln sich aus diesen Sekundärkolonien auf dem Lackmus-Laktose-Agar, ähnlich wie dies bei den gasbildenden Bact. coli mutabile-Stämmen der Fall ist, rote Tochterkolonien, die in Form und Größe sowie hinsichtlich der bakteriellen Zusammensetzung ihren jeweiligen Mutterkolonien entsprechen und wie diese aus Traubenzucker und Milchzucker kein Gas erzeugen. Die 4., zarte, blaue Kolonien bildende Variante und deren rot wachsender Tochterstamm erzeugen ferner beim Stehenlassen der Lackmus-Laktose-Agarplatten in einem Teil ihrer Kolonien, ähnlich wie ich dies bei Bact. coli mutabile- oder gewöhnlichen Coli-Kulturen bereits beschrieben habe und auch bei anderen Bakterienarten, z. B. Bact. faecal. alcaligenes beobachten konnte, ein braungelbes Pigment, das die ganze Kolonie bis auf eine schmale Randzone ausfüllt. Impft man von solchen pigmenthaltigen Kolonien auf neue Blauplatten über, so wachsen ausschließlich blaue, pigmenthaltige (Grundkolonien) bzw. rote, pigmenthaltige Kolonien (Tochterstämme), und die während der folgenden Tage auf den blauen Grundkolonien neuerdings gebildeten Knöpfe haben ebenfalls eine blau-braungelbe Färbung.

Bei dem 1., sehr großen, kuppenförmigen, stark schleimigen Kolonietyp nimmt die Schleimbildung während der folgenden Tage wesentlich zu und breitet sich allmählich fast über den ganzen Nährboden aus; bei der kleinen, blaßblauen oder schwach violetten 2. Kolonievarietät entwickelt sich ähnlich wie bei Paratyphus B-Kolonien ein breiter, blaßrosafarbiger Schleimwall, der peripher und zentral sich ausbreitet und schließlich auch die ursprüngliche Kolonie vollständig überdeckt. Impft

man von dieser stark schleimig gewordenen Variante auf neue Nährböden über, so wachsen zunächst wieder schleimlose Kolonien vom alten Aussehen. Auch bei der 3., rötlichbraunen, sehr kleinen Kolonieunterart beobachtet man regelmäßig beim Altern der Kulturen eine gewisse Schleimentwickelung in Form saftiger, rosafarbener, schleimiger Knopfkolonien oder Randvegetationen. Impft man von diesen Sekundärkolonien ab, so wachsen auf dem neuen Nährboden kleine, trockene, leuchtend rote, trübe Kolonien, die im Gegensatz zu den Ausgangskolonien mit ihren sehr kurzen, dicken, plumpen, kokkenähnlichen Bakterien aus mittellangen, ziemlich dicken Stäbchen bestehen und eine neue Variante darstellen.

Die Virulenz der verschiedenen Kolonievarietäten ist gegen Mäuse und Meerschweinchen nur gering und ähnlich wie bei Bact. pneumoniae bei der sehr großen, schleimigen, 1. Variante noch am besten ausgeprägt. 2 Oesen Kulturmaterial vermochten nur bei dem 1. Kolonietyp Versuchstiere binnen 5 Tagen zu töten, während die Verimpfung gleicher Kulturmengen der übrigen Varianten wirkungslos blieb.

Die isolierten, verschiedenartigen Varianten behalten auch bei Ueberimpfung auf andere Nährböden z. B. Endo-Agar ihre großen, färberischen Unterschiede bei — auf gewöhnlichem Agar kommen abgesehen von der großen, schleimigen Variante die Differenzen nur in Größe und Form der Kolonien sowie in ihrem helleren oder trüberen Aussehen zum Ausdruck, die schönen Farbenunterschiede dagegen fallen weg — und zeigen eine beträchtliche, erbliche Konstanz. Rückschläge bzw. Umwandlungen oder neue Abspaltungen treten bei der großen, stark schleimigen Form rascher auf als bei den übrigen Varianten; so werden z. B. von der genannten Varietät bereits nach einige Wochen langem Stehen der Lackmusmolke- oder Bouillonkulturen und anschließender Ueberimpfung auf Lackmus-Laktose-Agar häufig die schleimlosen, blaßblauen (oder schwach violetten), mittelgroßen Kolonien des 2. Typs und etwas später auch die blau bzw. rot wachsenden Kolonien (mit oder ohne Pigment) der 5. Variante abgespalten. Bei den zarten, blauen Kolonien der 4. und 5. Kolonievarietät kommt es, abgesehen von den regelmäßig entstehenden Knopfkolonien, ebenfalls ziemlich bald zu wechselseitiger Abspaltung. Aus den roten Knopfkolonien kann man andererseits, z. B. durch Aussaat aus der mit diesen roten Tochterstämmen beimpften, 10 Tage lang bebrüteten Lackmusmolke, auf den Conradi-Drigalski-Platten die zugehörigen, blau wachsenden Mutterkolonien zurückerhalten. Schwierig dagegen ist die Neuabspaltung der sehr großen, schleimigen 1. Varietät aus den anderen Kolonietypen. In der Regel gelingt dies am besten noch aus alten Bouillonkulturen der 2. Variante, welche die kleinen, blaßblauen (oder schwach violetten) Kolonien mit rötlichem Zentrum bildet und ebenfalls ein, wenn auch verzögertes, Schleimbildungsvermögen besitzt.

Bacterium vulgare (Proteus).

Mit der allgemeinen Neigung zu diffusem Flächenwachstum auf den Nährböden dürfte bei dem Bacterium vulgare die geringe Zahl scharf ausgeprägter Kolonievarianten zusammenhängen, die man bei Aussaat aus alten Bouillonkulturen auf den Agarplatten vorfindet. Häufig sind nach 24-stündiger Bebrütung folgende 3 charakteristischen und stark voneinander abweichenden Kolonietypen auf dem neuen Nährboden vertreten:

1) Sehr große, stark zerfließende, medusenhauptähnliche, graugrünliche Kolonien, bei denen von einem kleinen, knopfartigen, grünlichweißlichen Zentrum in radiärer Anordnung zunächst zahlreiche, leistenförmig erhabene Verästelungen mit kolbig verdickten Enden abgehen und als äußerer Kolonieteil ein mehr oder weniger breiter, hauchartiger, durchsichtiger, feingezähnter Saum folgt, der auch die Lücken zwischen jenen verästelten Ausläufern ausfüllt. Diese Kolonien enthalten sehr kurze und kurze, mittelfeine, gut sich färbende Stäbchen, die zum Teil in Form von kurzen bis mittellangen Fäden wachsen.

2) Kleine, runde, mattrübe, weißlichgrünliche Kolonien ohne Saumbildung und ohne Ausläufer. Die Kolonien bestehen aus sehr kurzen, plumpen, teilweise kokkenähnlichen, schlecht sich färbenden Stäbchen ohne Neigung zu Fadenbildung.

3) Ziemlich große, runde, saftige, graugrünliche Kolonien, ebenfalls ohne Saumbildung. Sie setzen sich aus mittellangen bis langen, schlanken, gut sich färbenden Stäbchen zusammen, die zahlreiche Fäden von verschiedener Länge bilden.

Nicht selten beobachtet man auf den ersten, aus alten Bouillonröhrchen angelegten Agarplatten Kolonien, die ihrem Aussehen nach zunächst den Eindruck von Zwischenformen der 1. und 3. Variante machen. Sie besitzen außer dem stark prominenten, gelblichweißen Zentrum 2—4 deutlich voneinander abgrenzbare Zonen von verschiedener Farbe — trübgelblichweißlicher bis undurchsichtig hellgraugrünlicher Farbenton — und verschiedenem, nach der Koloniepheripherie zu abnehmendem Höhendurchmesser, so daß die einzelnen Zonen übereinander geschichtet erscheinen und die zentralen am dicksten und saftigsten ausfallen. Die hauchartigen, kaum sichtbaren, äußeren Zonen zeigen radiäre Strichelung. Die radiäre, strahlenförmige Zeichnung, wie sie bei dem 1. Kolonietyp durch die verästelten Ausläufer bedingt wird, fehlt noch fast vollkommen, oder ist nur in ihrem Entstehen angedeutet. Es handelt sich hier um noch nicht voll entwickelte Kolonien der 1. Variante, die nach weiteren 24—48 Stunden Bebrütung die typische Medusenhauptform der 1. Kolonievarietät erreichen. Auf sehr trockenen Nährböden bildet die 1. Variante innerhalb 24 Stunden ausschließlich Kolonien, die zwischen den Variationsformen 2 und 3 stehen und weder Ausläufer noch Saumbildung erkennen lassen. Läßt man solche Platten mehrere Tage stehen, so erhalten allmählich diese Kolonien die charakteristische Medusenhauptform. Während bei der 2. Variante nach mehr als 24-stündiger Bebrütung der Platten die Kolonien keinen Hof ausbilden, beobachtet man bei dem 3. Kolonietyp innerhalb 48 Stunden die Entwickelung einer breiten, feingezähnten, hauchartigen, kaum sichtbaren Randzone rings um die ursprüngliche Kolonie.

Die Keime sämtlicher 3 Varianten sind gut beweglich und nach Gram nicht färbbar.

Gelatine wird von der 1. und 3. Kolonievarietät kräftig verflüssigt, von der 2. Variante erst innerhalb 5 Tage schwach peptonisiert. Bezüglich des sonstigen kulturellen Verhaltens bestehen keine nennenswerten Unterschiede, und es handelt sich nur um graduelle Abstufungen der biochemischen Leistungen: so zeigt die Lackmusmolke bei den Varianten 1 und 3 nach mehrtägiger Bebrütung Blaufärbung und Trübung, bei der 2. Kolonievarietät nur Schwachviolettfärbung und starke Trübung. In Barsiekow I-Lösung erfolgte überall Rötung und Ausfällung, Barsiekow II wird tiefblau gefärbt; die Mannitlösung nach Hetsch

bleibt unverändert, jedoch erzeugen die beiden ersten Varianten in Barsiekow II- und Mannitlösung eine deutliche Kahmhaut. Traubenzuckerbouillon zeigt schwache Vergärung, Milchzuckerbouillon einfache Trübung ohne Gasbildung. Milch wird bei der 1. und 3. Variante binnen 24 Stunden koaguliert, bei der 2. Varietät erst nach einigen Tagen. Die Indolprüfung (Zipfelsche Tryptophanlösung) fiel bei allen 3 Kolonietypen kräftig positiv aus.

Um die schönen Koloniebilder der isolierten Varietäten bei der Weiterzüchtung möglichst zu erhalten, bedarf es mit Rücksicht auf die große Veränderlichkeit und Empfindlichkeit von Proteus-Kolonien einer möglichst gleichmäßigen Zubereitung der Nährböden und der Erhaltung eines bestimmten Feuchtigkeitsgrades der Platten; sonst erleidet das Aussehen der verschiedenartigen Kolonien leicht Abweichungen, wobei jedoch die Unterschiede zwischen den getrennten Varietäten bestehen bleiben und nur in etwas anderer Form zum Ausdruck kommen. Auch hier sind Versuche, unter den bekannten Bedingungen Rückschläge bzw. Neuabspaltungen herbeizuführen, erfolgreich verlaufen.

Bacterium pyocyaneum.

Aehnlich wie bei Cholera ist das Koloniebild bei variierenden Bacterium pyocyaneum-Stämmen außerordentlich mannigfaltig. Es finden sich ganz bedeutende Unterschiede in der Gestalt der Kolonien und in deren bakterieller Zusammensetzung; dazu kommt noch eine weitgehende Differenzierung bezüglich des Farbstoffbildungsvermögens. Bei ein und derselben variierenden Pyocyaneum-Kultur sind unter den meist zahlreichen Varianten alle Abstufungen jener Bakteriengruppe vertreten, welche Bacterium pyocyaneum, Bacterium fluorescens und Bacterium putidum umfaßt. So spaltet z. B. ein variierender Pyocyaneum-Stamm (58) bei Aussaat aus alten Bouillonkulturen auf frischen Agar sich in folgende differente Kolonietypen auf, die auf ein und derselben Platte nebeneinander sich entwickeln:

1) Sehr große, zackig umrandete, flache, ziemlich trockene, tiefdunkelgrüne (olivgrüne) Kolonien mit etwas hellerem, irisierendem Zentrum. Die Kolonien zeigen zum Teil trockene, schwarzgrünliche, wie Kohlenschlacken schillernde Auflagerungen und bestehen aus kurzen, mitteldicken Stäbchen.

2) Diese Variante gleicht der vorigen bezüglich Form und bakterieller Zusammensetzung, besitzt jedoch hellgrüne Färbung.

3) Mittelgroße, runde, sehr trockene, nur als Ganzes abstreifbare, hellgrüne Kolonien, deren großes Zentrum rosettenartig gefältet und von einem hellgrünen, schmalen Saum umgeben ist. Sie werden von mittellangen, schlanken Stäbchen gebildet.

4) Mittelgroße, runde, feuchte Kolonien, die aus einem grünlichweißlichen Zentrum und breiter, zarter, blaugrau durchscheinender Randzone bestehen. Ihre Keime stellen sehr kurze, feine, schlanke Stäbchen dar.

5) Mittelgroße, runde, feuchte Kolonien, bei denen sich folgende 3 Zonen unterscheiden lassen: ein grauweißliches Zentrum, eine trübgraugrünliche, mittlere Zone und ein durchscheinender, zarter, graugrünlicher Saum. Sie zeigen die gleiche bakterielle Zusammensetzung wie der 4. Kolonietyp.

6) Etwas kleinere, rundliche, stark getrübte, saftige, weißlichgrünliche Kolonien mit kurzen, schlanken Stäbchen.

7) Mittelgroße, rundliche, graugrünliche, saftige, im Zentrum irisierende Kolonien mit mittellangen, schlanken Stäbchen.

8) Mittelgroße, hellgraugrünliche (wasserfarbene), im Zentrum bronzefarbene Kolonien, die von sehr langen, schlanken, feinen Stäbchen gebildet werden.

9) Kleine, runde, trübweißlichgelbe Kolonien mit kurzen, mitteldicken Stäbchen.

Untersucht man diese, in ihrem Aussehen so stark voneinander abweichenden Kolonievarietäten auf ihren Pigmentgehalt, so ergeben sich ganz verschiedene Befunde: Während z. B. die 1., tiefdunkelgrüne Varietät sowohl Pyocyanin wie Fluoreszin bildet, findet sich bei der 2., hellgrünen Variante an Farbstoffen nur das Fluoreszin vor, und andere Varianten, z. B. die Kolonietypen 6—9 erwiesen sich als vollkommen pigmentfrei. Im kulturellen Verhalten auf den Differentialnährböden der Typhus-Coli-Gruppe bestehen nur geringe, graduelle Unterschiede. Die Einwirkung der einzelnen Varianten auf Milch fällt recht verschieden aus: während z. B. die Varianten 1 und 2 jener Pyocyaneum-Kultur die Milch innerhalb einiger Tage prompt koagulieren, wird sie von der 9. Varietät nicht verändert, die sich also gegenüber Milch wie Bacterium fluorescens verhält. Auch das Peptonisierungsvermögen gegenüber Gelatine ist bei den einzelnen Kolonietypen recht verschieden ausgeprägt. Einzelne Varianten, wie die Kolonietypen 1, 2, 3 und 5 verflüssigen kräftig den Nährboden, andere Varietäten wie z. B. die 7. und 8. Kolonieform führen erst ganz allmählich eine trichterförmige Verflüssigung der Gelatine entlang dem Stichkanal herbei, und die 9. Variante läßt nach Art des Bacterium putidum innerhalb einiger Tage überhaupt keinerlei peptonisierende Einwirkung erkennen. Auf der anderen Seite gelang es mir, aus einem Bacterium fluorescens-Stamm neben anderen Kolonietypen 2 schwach pigmenthaltige abzuspalten, von denen der eine in Form von mittelgroßen, zerfließenden, flachen, bläulichgrünlichen, der andere in Form von mittelgroßen, rundlichen, gelblichgrünlichen Kolonien wuchs und beide zugleich Milch zur Gerinnung brachten.

Ein mit der 1. Pyocyaneum-Variante hergestelltes Kaninchenimmunserum agglutinierte, abgesehen von der schwer verreibbaren und spontan ausflockenden 3. Kolonievarietät, die Keime der verschiedenen Kolonieformen teils bis zur Titergrenze 1:5000, teils bei Immunserumverdünnung 1:2000; nur die trübgelblichweiße 9. Variante erwies sich als vollkommen inagglutinabel und wurde auch bei der Immunserumkonzentration 1:100 nicht beeinflußt.

Die Fähigkeit, zu variieren, ist bei den Pyocyaneum-Kulturen in hohem Maße ausgebildet; man findet jedoch bei den verschiedenen Stämmen abgesehen von der wechselnden Zahl der Varianten meist wieder dieselben Koloniebilder. Die Pyocyaneum-Kultur 4730 zeigte z. B. folgende 6 verschiedenartige Variationsformen:

1) sehr große, flache, ziemlich trockene, zackig umrandete, olivgrüne Kolonien;

2) hellgrüne Kolonien derselben Form und Größe (= den obenerwähnten 1. und 2. Varianten);

3) ziemlich große, scharf zackige, trockene, hellgrüne Kolonien mit gelblichem Zentrum;

4) mittelgroße, rundliche, rosettenförmig gefältelte, olivgrüne Kolonien (= der obigen 3 Variante);

5) kleine, runde, saftige, trübgelblichweiße Kolonien (= der obigen 9. Varietät);

6) kleinste, rundliche, trockene, dunkelgrüne Kolonien.

Die Keime der einzelnen Kolonievaritäten weisen weitgehende morphologische Unterschiede auf.

Aehnlich wie bei Bacterium vulgare (Proteus) spielt der Feuchtigkeitsgehalt des Nährbodens auch bei der Entfaltung der Variationsbilder eines Pyocyaneum-Stammes eine wichtige Rolle und kann bei zu großer Trockenheit auf die Entwickelung der Kolonien bezüglich Größe und Form stark einschränkend wirken. Trotz der großen Variationsbreite der Bacterium pyocyaneum-Kulturen besitzen die isolierten Varietäten eine ausgesprochen erbliche Konstanz; neue Abspaltungen unter Erhaltung der Ausgangsform sind indessen leicht auslösbar.

Diphtheriebazillen.

Auf der letzten Tagung der Mikrobiologischen Vereinigung im Jahre 1913 wurden die Variabilität der Diphtheriebazillen und die Artunterscheidung innerhalb der Diphtherie-Pseudodiphtheriegruppe eingehend erörtert und dabei von verschiedenen Autoren wichtige Untersuchungsergebnisse auf diesem Gebiet berichtet. Vorwiegend handelte es sich um Mitteilungen, welche die Abspaltung von avirulenten und atoxischen, den sogenannten Pseudodiphtheriestämmen mehr oder weniger ähnlichen Varietäten aus echten Diphtheriekulturen betrafen, Variationsvorgänge, die sich teils in vitro teils im tierischen oder menschlichen Organismus abspielten. Neißer hatte damals betont, daß leider die epidemiologisch wichtigste Frage, ob aus avirulenten Diphtheriestämmen oder aus Pseudodiphtheriekulturen wiederum virulente Rassen gezüchtet werden können, noch keine entscheidende Klärung erfahren hat. Ich widmete daher bei meinen weiteren Untersuchungen über die Variabilität der Diphtheriebazillen gerade dieser Frage meine besondere Aufmerksamkeit. Um verschiedene, geeignete Varietäten von einzelnen Diphtheriestämmen als Ausgangsmaterial zu erhalten, legte ich wieder aus alten Bouillonkulturen eine Aussaat auf Loefflerschen Serumplatten an und erhielt folgende Befunde:

Die verschiedenen Diphtheriekulturen ließen sich hinsichtlich ihres Variationsbildes in 2 Gruppen mit den früher von mir beschriebenen Varietäten einteilen. Die Stämme der 1. Gruppe entwickelten auf Loefflerschen Serumplatten:

1) kleine, trübe, gelbe Kolonien, die aus langen, schlanken, gut segmentierten, meist schwach gekrümmten Stäbchen mit sehr zahlreichen Polkörnchen bestanden;

2) kleine, trübe, elfenbeinfarbene Kolonien, die sich aus sehr kurzen, plumpen, keulenförmigen, pseudodiphtherieähnlichen Stäbchen mit zahlreichen, sehr großen Polkörnchen zusammensetzten.

Die Diphtheriekulturen der 2. Gruppe bildeten auf dem gleichen Nährboden:

1) kleine, trübe, saftige, elfenbeinfarbige Kolonien mit mittellangen, mitteldicken, gut segmentierten, morphologisch an Pseudodiphtherie erinnernden Stäbchen, die vereinzelt Babes-Ernstsche Körperchen aufwiesen;

2) äußerst feine, flache, weißliche, häutchenartige, schwer abstreifbare Kolonien mit sehr kurzen, plumpen, aufgequollenen, keulenförmigen Stäbchen, die sich nur schwach färbten und auffallend große und zahlreiche Polkörnchen besaßen.

Sämtliche Keime waren nach Gram färbbar.

Kulturell bestanden zwischen den verschiedenen Varietäten der beiden Gruppen deutliche Unterschiede.

Was die verschiedenen Kolonietypen der 1. Gruppe anlangt, so wurde die von van Riemsdyck für den Nachweis der Säurebildung angegebene, recht zweckmäßige Glykose-Pepton-Lackmuslösung von den Keimen der gelben Variante binnen 48 Stunden regelmäßig stark gerötet, während die kleine, elfenbeinfarbene Kolonievarietät keine Säure in den Lösungen bildete. Die Varietäten der 2. Gruppe verhielten sich in jener Zuckerlösung gleich und führten stets Säurebildung herbei. Dagegen fanden sich bezüglich der Anaërobiose ausgesprochene Gegensätze: In der hohen Agarschicht wuchsen die gelben Varianten der 1. Gruppe und die größeren, saftigen, elfenbeinfarbenen Kolonietypen der 2. Gruppe sowohl aërob wie anaërob, während die elfenbeinfarbenen Varianten der 1. und die überaus feinen, weißlichen der 2. Gruppe sich als strenge Aërobier erwiesen. Bezüglich der Virulenz ergab sich die gleiche Scheidung: die beiden erstgenannten Kolonietypen der Variationsgruppe 1 und 2 riefen bei intrakutaner Impfung, die mit je $^{1}/_{10}$ Oese in Bouillon aufgeschwemmten Kulturmaterials vorgenommen wurde, starke Hautnekrose mit entzündlicher, ödematöser Schwellung des umgebenden Gewebes hervor, während bei den elfenbeinfarbenen Kolonien der 1. und den äußerst feinen, weißlichen Varianten der 2. Gruppe der Stichkanal und das umgebende Gewebe frei von Reizerscheinungen blieben.

Nachdem durch zahlreiche Passagen unter gleichzeitiger mikroskopischer Kontrolle der bakteriellen Zusammensetzung auf den für die Weiterimpfung ausgewählten Kolonien sicher reine Ausgangsstämme gewonnen waren, wurden neuerdings Bouillonkulturen angelegt, die mehrere Monate lang zunächst bei 37° und dann bei Zimmerwärme gehalten wurden. Durch regelmäßige Ausstriche wurden die gut angegangenen Kulturen auf etwaige neu auftretende Variabilitätserscheinungen geprüft. Während bei den Bouillonkulturen der virulenten Diphtherievarietäten nach etwa 4—6 Wochen in der Regel neue Abspaltungsvorgänge der oben beschriebenen Art — gelegentlich variierten einzelne Diphtheriestämme der 1. Gruppe plötzlich auch nach Art der Kolonietypen der 2. Gruppe — beobachtet wurden, konnte leider bei den Bouillonkulturen der avirulenten Varianten ein Rückschlag zu den virulenten Ausgangsformen nicht herbeigeführt werden, da diese Kolonietypen weniger resistent waren als die virulenten Formen und vor dem Einsetzen neuer Abspaltungsvorgänge abstarben. Ich wählte daher zur Lösung der obigen Frage einen anderen Weg, den mir Beobachtungen aus der bakteriologischen Untersuchungstätigkeit wiesen. Bei mehreren Fällen von primären diphtherischen Lungenerkrankungen hatte ich vollkommen avirulente Diphtherietsämme isolieren können, die sich morphologisch und kulturell (Säurebildung, Anaërobiose) sowie hinsichtlich der Agglutination wie echte Diphtheriebazillen verhielten und kleine, elfenbeinfarbene, feuchte, leicht verreibbare Kolonien mit charakteristisch geformten, zahlreiche Polkörnchen enthaltenden Diphtheriebazillen bildeten. Von diesen infolge zahlreicher Plattenpassagen sicher reinen Kulturen wurden ebenfalls Bouillonkulturen angelegt und in der obigen Weise aufbewahrt. Nach $4^{1}/_{2}$ Monate langem Stehen der beimpften Bouillon-

röhrchen konnten durch die schon seit längerer Zeit in regelmäßigen Zwischenräumen vorgenommenen Aussaaten auf Serumplatten plötzlich neue Variationserscheinungen festgestellt werden, und es fanden sich bei 2 von verschiedenen Kranken herrührenden Stämmen auf frisch beimpften Platten folgende differente Kolonietypen vor, die beide von der jeweiligen Ausgangskultur ganz verschieden waren:

1) kleine, elfenbeinfarbene, erhabene, trockene, schwer verreibbare Kolonien, die aus sehr kurzen, plumpen, keulenförmigen, segmentiert gefärbten (Pseudodiphtherie ähnlichen) Stäbchen mit zahlreichen, oft auffallend großen Polkörnchen bestanden:

2) kleine, gelbe, flache, leicht verreibbare Kolonien, die von sehr langen, schlanken, gut segmentierten Stäbchen mit stark keulenförmigen Enden und deutlich ausgeprägten Polkörnchen gebildet wurden.

Die Bazillen beider Kolonievarietäten waren grampositiv.

Die Bouillon wird von der schwer verreibbaren, trockenen, elfenbeinfarbenen Varietät weniger stark getrübt als von der gelben Kolonieform; beide Varianten erzeugen am Boden und an den seitlichen Wänden der Röhrchen einen sandigen Niederschlag. Das weitere kulturelle Verhalten der verschiedenen Varianten weist scharfe Gegensätze auf: in der van Riemsdyckschen Glykose-Pepton-Lackmuslösung wird von der gelbe Kolonien bildenden Varietät Säure erzeugt, also die Nährlösung gerötet, während der elfenbeinfarbige Kolonietyp die Flüssigkeit unverändert blau läßt ähnlich wie die Pseudodiphtheriebazillen. Auch bezüglich der Anaërobiose bestehen Unterschiede: in der hohen Schicht wachsen die elfenbeinfarbigen Kolonievarianten nur aërob, während die gelben Varietäten aërob und anaërob gedeihen.

Interessant war das Ergebnis der Virulenzprüfung, die, wie schon früher, mittels intrakutaner Impfung von $^1/_{10}$ Oese in Bouillon aufgeschwemmten, frischer Kulturmaterials ausgeführt wurde. Bei mehreren Versuchen kam es regelmäßig bei den Meerschweinchen, die mit den gelb wachsenden Varietäten beimpft waren, im Bereich des Stichkanals zu deutlicher Hautnekrose nebst Infiltration des umgebenden Gewebes, während bei den Tieren, denen Material der elfenbeinfarbenen, trockenen, Kolonievarietät injiziert war, der Stichkanal und das umgebende Gewebe frei von krankhaften Veränderungen blieben. Bei subkutaner Einverleibung von je 0,5 ccm 24-stündiger Bouillonkulturen bildete sich während der folgenden Tage bei Meerschweinchen, die mit der gelben Kolonievarietät geimpft waren, eine stärkere Infiltration im Unterhautzellgewebe an der Injektionsstelle aus, ohne daß es jedoch zu Hautnekrose oder zum Tode des Tieres kam. Diese Infiltration war noch 10 Tage lang deutlich nachweisbar. Die mit der elfenbeinfarbigen Variante geimpften Meerschweinchen blieben frei von irgendwelchen Entzündungserscheinungen an der Injektionsstelle. Es ist also gelungen, bei völlig avirulenten Diphtheriestämmen durch eine viele Monate hindurch ausgeübte starke Reizeinwirkung eine tiefgehende Umstimmung des Zellprotoplasmas herbeizuführen und neue Varianten mit einer gewissen, wenn auch nicht hochgradigen, Virulenz zu gewinnen. Die Untersuchungen über die Möglichkeit einer weiteren Virulenzsteigerung bei diesen schwach virulenten, neu abgespaltenen Kolonietypen werden noch fortgesetzt.

Immerhin wird aus dem Umstand, daß sich solche Umwandlungen, bzw. Abspaltungen nur durch intensive Reizeinwirkungen innerhalb einer doch recht langen Zeitdauer herbeiführen ließen, auch die Tatsache erklärlich, warum bisher solche Variationsvorgänge noch nicht beobachtet

wurden. In der Natur dürften aus dem gleichen Grunde solche Umwandlungen verhältnismäßig selten zustande kommen und daher zwar eine hohe prinzipielle, aber keine epidemiologisch entscheidende Bedeutung besitzen.

Hefe.

Ueber die Variabilität verschiedener Hefearten wurden bereits von mehreren Autoren ausgedehnte und interessante Untersuchungen bezüglich Sporogenie und Asporogenie ausgeführt; meine Untersuchuugen über die Variabilität von Hefe erstreckten sich vor allem auf etwaigen Wechsel in der Farbstoffbildung. Ich benützte dazu u. a. einen aus der Luft gezüchteten Stamm, der ein rosafarbenes Pigment erzeugte. Bei Ausstrichen aus alten Bouillonkulturen, die lange Zeit bei Zimmerwärme gestanden hatten, entwickelte sich auf gewöhnlichen Agarplatten binnen wenigen Tagen ein infolge der starken Farben- und Größenunterschiede recht bunt gestaltetes Koloniebild. Es fanden sich auf dem Nährboden folgende verschiedenartige Kolonietypen vor, deren Zellen zugleich weitgehende morphologische Differenzen aufwiesen;

1) mittelgroße, saftige, trübrosafarbene Kolonien; sie wurden von sehr großen, rundlichen Leukozyten ähnlichen Zellen gebildet, die bei Methylenblaufärbung aus einem großen, tiefdunkelblauen Kern und einem schmalen, hellblauen Protoplasmasaum bestanden;

2) mittelgroße, saftige, matt durchscheinende, graubräunliche Kolonien, die sich aus großen, rundlichen, Lymphozyten ähnlichen Zellen zusammensetzen;

3) kleinste, saftige, undurchsichtige, leuchtend rosafarbene Kolonien, die von großen, länglichen, birnförmig gestalteten Zellen mit einer über die ganze Zelle fein verteilten Kernsubstanz gebildet werden;

4) kleine, saftige, trübweißlichgraue Kolonien, die sich aus mittelgroßen, vorwiegend rundlichen, kräftig sich färbenden Zellen zusammensetzen; häufig ist eine Stelle dieser großen Zellen spitz ausgezogen, so daß plumpe Birnformen entstehen;

5) kleinste, saftige, undurchsichtige, trübporzellanweiße Kolonien, die aus kleinsten, länglichen, elliptisch geformten Hefezellen mit dunkelblauem, länglich-rundlichem Kern bestehen.

Die einzelnen Varianten besitzen große erbliche Konstanz, und erst bei langem Stehen der isolierten Varietätenkulturen kommt es zu Rückschlägen bzw. Neuabspaltungen.

Allgemeine Zusammenfassung.

Ueberblickt man die im Vorstehenden mitgeteilten Untersuchungsergebnisse über die bakterielle Variabilität, so findet sich darunter eine Reihe wichtiger Tatsachen von allgemeiner Bedeutung, unter denen folgende kurz zusammengefaßt hervorgehoben seien:

Die häufigsten Erscheinungen der bakteriellen Variabilität stellen die Variationen des Koloniebildes dar. Sie finden sich regelmäßig und in wechselnder Zahl bei allen untersuchten Bakterienarten. Bei den Farbstoffbildnern ist das verschieden geartete, äußere Koloniebild zugleich von einer entsprechenden Aenderung der Pigmentbildung begleitet und bei dem Schleim erzeugenden Bakterienstämmen mit einem Wechsel des Schleimbildungsvermögens verknüpft. Als besondere Formen unter den variierten Kolonietypen erscheinen die sogenannten Zwergformen, die bei den Choleravibrionen, bei Gärtner-Bakterien u. a.

vertreten waren, sowie die bizarren, eigenartigen „verstümmelten" Mischkolonien, die ich bei Typhus-, Paratyphus B- und Ruhrbakterien beobachtete und die gleichzeitig Gildemeister bei einem Paratyphusstamm fand. Ueber den Endzweck und die Bedeutung dieser weitgehenden Differenzierungen ist bereits eine Reihe von Vermutungen ausgesprochen worden, z. B. die Möglichkeit der Arterhaltung, der Anpassungsformen zum Schutz gegen Austrocknung, der besseren Ausnützung des Nährbodens, der Virulenzsteigerung usf. (Eisenberg, von Lingelsheim, Toeniessen u. a.). Variierte Kolonieformen sind auch in der Natur weit verbreitet und werden gelegentlich der praktischen Untersuchungstätigkeit auffallend häufig auf den mit verdächtigem Material beimpften Nährmedien vorgefunden.

Mit der Variabilität der Kolonieformen gehen in der Regel morphologische Variationen der Einzelkeime Hand in Hand: abgesehen von der verschiedenen Größe (Länge und Breite) und Färbbarkeit, spielt die Fadenbildung und bei sonst beweglichen Bakterienarten der Verlust der Beweglichkeit eine Rolle. Bei Diphtheriebazillen findet sich speziell eine verschieden starke Ausbildung der Babes-Ernstschen Polkörperchen und bei den Kapselbazillen ein beträchtlicher Unterschied in den Kapselformen.

Unter den Variationen, die ins biochemische Gebiet fallen, sind vor allem die Kohlehydratspaltungen zu nennen, die bei Bact. coli mutabile, Bact. pneumoniae und Bact. mucosum so regelmäßig verkommen und bei der Umwandlung von Paratyphus B-Bakterien in Typhuskeime am auffallendsten in Erscheinung treten. Ferner gehören hierher die fermentativen Prozesse, insbesondere die Hämolyse, Hämoglobinopepsie und Hämopepsie, die bei den einzelnen Kolonievarietäten desselben Bakterienstammes große Verschiedenheiten aufweisen, sowie das verschieden stark ausgeprägte bzw. fehlende Gelatinepeptonisierungsvermögen bei den Varianten einer sonst Gelatine verflüssigenden Bakterienart und die Variabilität des Indolbildungsvermögens.

Als besonders wichtig für die praktische Untersuchungstätigkeit sind die Beobachtungen über die Variabilität der serologischen Reaktionen hervorzuheben. Mit Ausnahme der auf den Elektivnährböden gezüchteten Choleravarianten, treten bei allen daraufhin geprüften Bakterienarten regelmäßig inagglutinable Variationsformen auf, die gleichzeitig auch auf die komplementbindenden Antikörper der zugehörigen Immunsera nicht reagieren. Damit gewinnt für die praktische Diagnosenstellung die Heranziehung kultureller (biochemischer) Untersuchungsmethoden eine erhöhte Bedeutung. Im Gegensatz zur bisherigen Auffassung (Paltauf: Kolle-Wassermann), wonach bei der agglutinablen Substanz einer Bakterienart der agglutininbindende und der agglutinogene Anteil als identisch zu betrachten seien, haben sich das Agglutininbindungs- und Agglutininbildungsvermögen als 2 voneinander unabhängige Faktoren erwiesen, da inagglutinable Varianten eines Stammes in der Regel recht brauchbare Antigene für die Gewinnung von agglutinierenden und komplementbindenden Immunsera abgeben. Diese Immunsera beeinflussen dann jene für die Immunisierung benützten Varietäten selbst nicht, wirken aber auf agglutinable Varianten derselben Kulturen kräftig ein.

Epidemiologisch sehr bedeutungsvoll erscheint die Variabilität der Virulenz namentlich von dem Gesichtspunkt aus, daß es gelang, aus avirulenten Stämmen virulente Varietäten abzuspalten, z. B. bei Diphtheriebazillen aus avirulenten Kulturen virulente Varianten.

Wie eigene Versuche und die anderer Autoren zeigten, waren bisher nur Versuche in umgekehrter Richtung erfolgreich, die insbesondere bei virulenten Diphtheriekulturen und virulenten Milzbrandstämmen eine Abschwächung der Virulenz (und Toxinbildung) bzw. deren Verlust herbeizuführen vermochten.

Die Rolle des Tierkörpers als auslösender Ursache von Variationsprozessen wurde bereits früher eingehend erörtert. Demgegenüber ist die Tatsache von Wichtigkeit, daß auch im menschlichen und tierischen Organismus selbst bakterielle Variationsprozesse zur vollen Entwickelung und Ausreifung kommen können, wie die Beobachtungen bei den Kokken zeigen.

Eine weitere Frage, die bei der Deutung und Definition der verschiedenen Variabilitätserscheinungen viel besprochen wurde, ist die der sogenannten Irreversibilität, d. i. des fehlenden Rückschlages bei neuentstandenen Varianten. Daß gerade dieser Begriff nur ausgesprochen relativen Charakter besitzt, zeigt das Beispiel der 1. Paratyphus B-Variante, die erst nach $5^1/_2$ Monate langer, ununterbrochener Züchtung in Bouillon, also erst auf Grund stärkster Reizeinwirkung, wieder reversibel wurde, d. h. Neuabspaltungen und Rückschläge zur Ausgangsvarietät lieferte. Gerade die Lösung dieses Problems hängt innig mit der Frage der Technik zusammen und mahnt zu vorsichtiger Beurteilung. Das Gleiche gilt von der von verschiedenen Autoren vertretenen Auffassung, daß nicht alle Kulturen einer Bakterienart die Fähigkeit, zu variieren, besitzen, ein Standpunkt, den Beijerinck und ich auf Grund unserer Versuche nicht teilen können.

Von größter Wichtigkeit und prinzipieller Bedeutung für die biologische Bewertung der Bakterienvariationen ist endlich die Frage, ob diese Umwandlungen die Grenzen einer Bakterienart überschreiten können. Die Untersuchungsergebnisse, z. B. bei Bact. pneumoniae Friedländer, Bact. acidi lactici und Bact. lactis aërogenes, ferner bei Mikrokokken zeigen, daß die von verschiedenen Autoren als Annahme schon ausgesprochene Ueberführung von einer Kleinart in eine andere tatsächlich gelingt. Die bakterielle Variation kann aber noch weiter gehen und, wie die Umwandlung von echten Paratyphus B-Bakterien in Typhuskeime lehrt, die Artgrenzen überspringen und Brücken von einer Bakterienart zur anderen, ihr im System am nächsten stehenden schlagen. Damit hören dann gewisse Varianten auf, lediglich Ausdruck von Variabilitätserscheinungen innerhalb der „natürlichen“, bei jeder Bakterienart in verschiedenen Maße vorhandenen Veränderlichkeitsbreite zu sein. Es werden also durch Variationsprozesse auf der einen Seite infolge Ueberführung einer Kleinart in die andere die Zusammengehörigkeit der betreffenden Kleinarten innerhalb einer (Groß-)Art und ihre sehr nahe Verwandtschaft untereinander erst vollkommen gesichert, auf der anderen Seite werden bisher als selbständig geltende, nahe verwandte Bakterienarten in Varietäten oder Unterarten einer einzigen, nunmehr weiter zu begrenzenden Art umgewandelt. Weitere, systematisch durchgeführte Untersuchungen über das Variationsproblem, die sich freilich auf verhältnismäßig große Beobachtungszeiten erstrecken müßten, um die nötige Stärke bei den die Variationsvorgänge auslösenden Reizen zu erreichen, und vor allem auch die Bedingungen, unter denen die bakterielle Variabilität besonders begünstigt wird, noch eingehender zu prüfen und zu variieren hätten, dürften voraussichtlich neue, wertvolle Beobachtungen auf dem Gebiet der Artumwandlung zeitigen. (G. C.)

Schnelle Unterdrückung einer restlos verfolgbaren Typhusendemie in verhältnismässig typhusfreier Gegend durch sachgemässes Zusammenarbeiten von Amtsarzt und Untersuchungsanstalt.

[Aus der Kgl. Bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen.]

Von Prof. Dr. **Wolfgang Weichardt** und Dr. **Erich Schrader.**

Mit 1 Kurve im Text.

In den Jahren 1908—1917 waren in verschiedenen Häusern einer Gasse der Stadt R. in der Oberpfalz 17 Typhusfälle beobachtet worden. In 5 Fällen wurde die klinische Diagnose durch serologische und bakteriologische Untersuchung bestätigt. Die meisten Kranken stellte das Haus No. 5 und erhielt deshalb direkt den Namen eines „Typhushauses“, weil fast regelmäßig alle oder ein großer Teil der dieses Haus beziehenden Mietfamilienmitglieder an Typhus erkrankten. Der Eigentümer des Hauses betrieb ein Viktualiengeschäft, und seine Familie war die einzige Familie, welche ununterbrochen während der 10 Jahre in dem Hause gewohnt hatte. Seine Frau hatte 1908, seine Tochter 1911 Typhus überstanden. Der Verdacht, daß in der Familie des Hauswirtes ein oder mehrere Familienmitglieder zu Dauerausscheidern geworden waren, wurde schon sehr bald gefaßt. Häufige Untersuchungen der Dejekte der betreffenden Personen ergaben jedoch ein negatives Resultat. Wahrscheinlich waren bei der Einsendung des Untersuchungsmaterials falsche Proben untergeschoben worden, denn der Hausbesitzer W. war durch einen Prozeß wegen Schließung eines in seinem Hause gelegenen Brunnens sehr aufgebracht, sah in allen behördlichen Anordnungen und Maßnahmen eine persönliche Schikane und suchte sie durch jeden nur möglichen aktiven und passiven Widerstand zu umgehen und illusorisch zu machen. Als im Jahre 1917 10 Insassen des Hauses an Typhus erkrankten, wurde die Einsendung der Dejekte des Ehepaares W. unter größeren Kautelen vorgenommen, mit dem Erfolge, daß im Stuhl und Urin beider Eheleute Typhusbazillen fast in Reinkultur nachgewiesen wurden.

Unter den Opfern dieser beiden Stuhl- und Urinausscheider befand sich im Jahre 1917 die Familie Ni. Von ihr erkrankte das Ehepaar und die Tochter Therese, während die Tochter Lina anscheinend von einer Infektion verschont geblieben war. Die Ueberführung der erkrankten Eltern in ein Krankenhaus machte die Unterbringung der Kinder in einer Versorgungsanstallt notwendig. Die erkrankt gewesene Therese wurde nach stattgehabter Genesung mehrfach auf eventuelles Ausscheiden der Bazillen untersucht, stets mit negativem Erfolge. (Vgl. Tabelle I No. I.) Die andere Tochter, Lina, wurde vom 12. Sept. 17 bis 2. Okt. 17 daraufhin beobachtet, ob sie vielleicht doch von den Eltern infiziert worden sei. Am 2. Okt. 17 wurde die Isolierung dieses Kindes jedoch aufgehoben und es nach dem Kinderasyl (ein Waisenhaus für die Aermsten der Armen) der Gemeinde R. verlegt. Kurz vor der Verlegung soll das Kind, wie sich aber erst nachträglich feststellen ließ, leichten Durchfall gehabt haben. Da jedoch reichlich 3 Wochen seit seiner Entfernung aus dem Elternhause verstrichen waren, das Kind auch kaum einen

krankhaften Eindruck machte, wurde der Verdacht einer Typhuserkrankung nicht gefaßt. (Vgl. Tabelle I No. I.)

2½ Wochen nach der Verlegung der Lina Nikl. in das Kinderasyl der Gemeinde R. trat in diesem der 1. Typhusfall auf. Er war der Anfang einer größeren Hausendemie, die mehrere epidemiologisch interessante Gesichtspunkte bot und deshalb hier kurz beschrieben werden soll. Ausführliche Krankengeschichten bleiben wegen Raummangels weg. Das Wichtigste ist in den Tabellen I und II zusammengestellt. Das Material entstammt den Akten der Kgl. Bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen und den Berichten, welche der zuständige Bezirksarzt, Herr Medizinal-Rat Dr. Steininger-Stadtamhof der Kgl. Regierung der Oberpfalz und von Regensburg erstattet hatte und die mit den eingeführten Ermittelungsbögen der Untersuchungsanstalt zur Kenntnisnahme und eventuellen Beantragung irgendwelcher besonderen Maßnahmen zur Bekämpfung der Seuche zugestellt wurden. Außerdem sind im folgenden Erfahrungen verarbeitet, die sich bei einer Konferenz des einen von uns mit dem zuständigen Herrn Bezirksarzte ergaben.

Vom 18. Okt. 17 bis 1. Nov. 17 erkrankten in dem Kinderasyl 4 Kinder (No. 2 bis No. 5 der Tabelle I). Bakteriologische Untersuchungen wurden zur Zeit der Erkrankungen nicht veranlaßt. 2 Kinder (No. 4 und 5) starben. Zwischen der 1. Erkrankung (No. 3) und dem Eintritt der Lina Nikl. in das Asyl lagen 2½ Wochen. Die letzten Erkrankungen (No. 4 und 5) lagen 4 Wochen nach dem Eintritt der Lina. Nikl. Nachträglich wurde die Diagnose Typhus erst für die 4 Erkrankten gestellt, besonders da der eine (No. 3) noch am 27. Dez. 17 bei völliger klinischer Genesung Bazillen ausschied. Für die 4 unter Gruppe A zusammengefaßten Kinder konnte eine gemeinsame Infektionsquelle angenommen werden. Nach ihr wurde im November 1917 nicht gefahndet, und so kann nicht überraschen, daß diesen 4 Typhusfällen im Dezember weitere Erkrankungen folgen mußten, die, falls von den damals unerkannten Erkrankten No. 2 bis No. 5 veranlaßt, in der 2. Hälfte und besonders im 3. Drittel des Dezembers auftreten mußten.

Diese nachträgliche Schlußfolgerung erweist sich als richtig. Bis 19. Dez. 17 wurden 8 neue Typhusfälle beobachtet. Ein Teil von ihnen (No. 6 bis No. 8) wird wahrscheinlich von No. 2 bis No. 5 infiziert sein und die Infektion des Restes der Kranken der Gruppe B (No. 9 bis No. 13) veranlaßt haben. Gelegenheit hierzu war bei dem innigen Konnex der Kinder in dem Asyl genügend vorhanden. Am 13. Dez. 17 setzten die amtsärztlichen Ermittelungen ein, und zwar bei der Erkrankung der Kranken No. 6. Diese hatte der einen Schwester bei der Kinderpflege mitgeholfen und war besonders mit der Wartung der zeitweise bettnässenden Lina Nikl. betraut gewesen. Deshalb wurde sofort der Verdacht gefaßt, daß sie von dem Kinde infiziert worden war, zumal da dem Amtsarzte die Typhuserkrankungen in der Familie Nikl. bekannt waren. Sofort wurde vermutet, daß Lina Nikl. kurz vor ihrer Ueberführung in das Kinderasyl an Typhus gelitten hatte, worauf die nachträglich festgestellten damaligen Durchfälle hindeuteten. Höchst wahrscheinlich schied das Kind also noch die Bazillen aus. Der Beweis hierfür wurde am 13. Dez. 17 erbracht; ihr Blut agglutinierte Typhusbazillen. In den folgenden 2 Wochen war auch die bakteriologische Stuhluntersuchung 2mal positiv. Der 1. dieser beiden positiven Befunde fällt auf den 19. Dez. 17. Hiermit war Lina Nikl. des noch vorhandenen Zustandes der Bazillenausscheidung überführt und alle weiteren amtsärztlichen Maßnahmen auf eine sichere Grundlage gestellt.

Tabelle

	Typhuskranke						
	Lfde. No.	Name	Erkrankt	Ergebnis bakteriologischer u. serologischer Untersuchung	Zugang	Abgang	Krankenstand
A	1	Nikl., Lina	12. 9. 17. Vers.-Anst. R	13. 12. 17 **Blut-Aggl. +** 13. 12. 17 Stuhl — 19. 12. 17 **Stuhl +** 21. 12. 17 Urin — 25. 12. 17 **Stuhl +** 3. 1. 18 Stuhl — 12. 1. 18 Stuhl —	2. 10. 17 Kinderasyl R. 19. 12. 17 Distr.-Krkh. St.	21. 1. 18	
A	2	Winkl., Willibald	Ende Okt. 17	—	1. 11. 17	15. 11. 17	
A	3	Mü., Georg	18. 10. 17	27. 12. 17 **Stuhl +** 31. 1. 18 Stuhl —	18. 10. 17	28. 12. 17	
A	4	Ko., Karl	1. 11. 17	—	1. 11. 17	gestorben 3. 11. 17	Am 15. 11. 17 1 Ausscheider, 2 Kranke
A	5	Zw., Betty	1. 11. 17	—	11. 11. 17	gestorben 15. 11. 17	
B	6	Bi., Walburga	24./25. 11. 17	13. 12. 17 **Blut-Aggl. +** Galle, Blut **Kultur +** Stuhl — 17. 12. 17 Galle, Blut **Kultur +**	4. 12. 17	gestorben 16. 12. 17	
B	7	Roßm., Josef	28. 11. 17	13. 12. 17 **Blut-Aggl. +** 15. 12. 17 Stuhl — 3. 1. 18 Stuhl — 12. 1. 18 Stuhl —	11. 12. 17	4. 2. 18	
B	8	Zwe., Maria	28. 11. 17	15. 12. 17 Stuhl — 24. 12. 17 Stuhl —	12. 12. 17	2. 1. 18	
B	9	Kle., Josef	14. 12. 17	15. 1. 18 Stuhl — 24. 1. 18 **Stuhl +** 8. 2. 18 Stuhl — 18. 2. 18 Stuhl —	18. 12. 17		
B	10	Kle., Xaver	18. 12. 17	28. 1. 18 Stuhl — 5. 2. 18 Stuhl —	18. 12. 17		
B	11	Roßm., Anna	18. 12. 17	25. 12. 17 Stuhl — 1. 1. 18 Stuhl —	19. 12. 17	7. 1. 18	
B	12	Re., Xaver	12. 12. 17	8. 1. 18 **Stuhl +** 21. 1. 18 **Stuhl +** 31. 1. 18 Stuhl — 9. 2. 18 **Stuhl +** 19. 2. 18 Stuhl —	11. 12. 17		
B	13	Wi., Heinrich	19. 12. 17	8. 1. 18 **Stuhl +** 21. 1. 18 Stuhl — 29. 1. 18 Stuhl —	19. 12. 17	4. 2. 18	Am 19. 12. 17 1 Ausscheider, 8 Kranke
C	14	Schi., Anna	20. 12. 17	26. 1. 18 Stuhl — 6. 2. 18 Stuhl —	20. 12. 17	13. 2. 18	
C	15	Ba., Maria	19. 12. 17	17. 1. 18 Stuhl — 25. 1. 18 Stuhl —	19. 12. 17	3. 2. 18	
C	16	Hö., Lina	19. 12. 17	9. 1. 18 Stuhl — 16. 1. 18 Stuhl —	19. 12. 17	20. 1. 18	
C	17	Am., Xaver	11. 12 17	13. 1. 18 Stuhl — 19. 1. 18 Stuhl —	19. 12. 17	21. 1. 18	
C	18	Rei., Franz	24. 12. 17	—	24. 12. 17		

I.

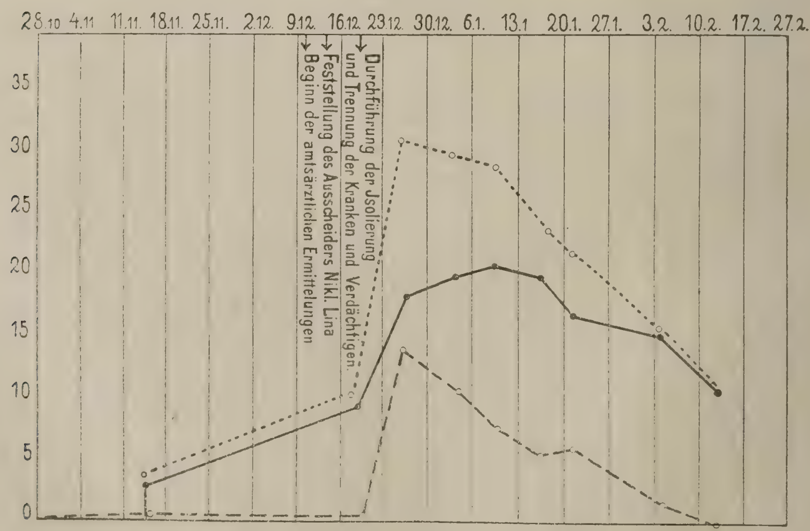
Lfde. No.	Name	Typhusverdächtige: Krankheitserscheinungen bestanden seit	Ergebnis bakteriologischer und serologischer Untersuchung	Zugang	Abgang	Anzahl der Verdächtigen	Summe der Kranken und Verdächtigen
I	Nikl., Therese	1. 11. 17	13. 12. 17 Stuhl — 13. 12. 17 Blut-Aggl. — 19. 12. 17 Stuhl — 27. 12. 17 Stuhl — 4. 2. 18 Blut-Aggl. —	1. 11. 17	4. 1. 18		
						Am 15. 11. 17 1 Verdächtiger	Am 15. 11. 17 4
						Am 19. 12. 17 1 Verdächtiger	Am 19. 12. 17 10
II	Zi., Johann	20. 12. 17	28. 12. 17 Stuhl — 5. 1. 18 Stuhl —	20. 12. 17	3. 1. 18		
III	Ei., Maria	22. 12. 17	29. 12. 17 Stuhl — 9. 1. 18 Stuhl —	22. 12. 17	8. 1. 18		
IV	Lö., Kathi	24. 12. 17	29. 12. 17 Stuhl — 9. 1. 18 Stuhl —	24. 12. 17	8. 1. 18		
V	Di., Franz	23. 12. 17	29. 12. 17 Stuhl — 9. 1. 18 Stuhl —	23. 12. 17	8. 1. 18		
VI	Hi., Johann	18. 12. 17	28. 12. 17 Stuhl — 5. 1. 18 Stuhl —	18. 12. 17	3. 1. 18		

	Typhuskranke						
	Lfde. No.	Name	Erkrankt	Ergebnis bakteriologischer u. serologischer Untersuchung	Zugang	Abgang	Krankenstand
C	19	Schmi., Maria	24. 12. 17	5. 1. 18 Stuhl — 16. 1. 18 Stuhl —	24. 12. 17	20. 1. 18	
	20	Ha., Johann	21. 12. 17	29. 12. 17 Stuhl + 5. 1. 18 Stuhl — 14. 1. 18 Stuhl —	24. 12. 17 nach Verdächtigenzimmer	17. 1. 18	
	21	Ba., Georg	22. 12. 17	5. 1. 18 Stuhl —	22. 12. 17	22. 12. 17 aus Verdächtigenzimmer	
	22	Li., Emma	27. 12. 17	17. 1. 18 Stuhl — 23. 1. 18 Stuhl —	27. 12. 17	3. 2. 18	
	23	He., Elise	27. 12. 17	13. 1. 18 Stuhl — 19. 1. 18 Stuhl —	27. 12. 17	20. 1. 18	
	24	Roßm., Maria	26. 12. 17	5. 1. 18 Stuhl + 26. 1. 18 Stuhl — 6. 2. 18 Stuhl —	27. 12. 17 aus Verdächtigenzimmer	13. 2. 18	Am 27. 12. 17 1 Ausscheider, 17 Kranke
	25	Ha., Johann	3. 1. 18	—	3. 1. 18	—	
	26	He., Johann	3. 1. 18	23. 1. 18 Stuhl — 31. 1. 18 Stuhl —	3. 1. 18	7. 2. 18	Am 3. 1. 18 2 Ausscheider, 18 Kranke
	27	Mü., Georg	28. 12. 17	23. 1. 18 Stuhl —	28. 12. 17	7. 2. 18	
	28	Schä., Alois	4. 1. 18	19. 2. 18 Stuhl —	4. 1. 18	—	Am 10. 1. 18 2 Ausscheider, 19 Kranke
	—	—	—	—	—	—	Am 17. 1. 18 2 Ausscheider, 18 Kranke
	29	Wi., Willibald	3. 1. 18	22. 1. 18 Stuhl — 31. 1. 18 Stuhl + 19. 2. 18 Stuhl —	20. 1. 18	—	Am 21. 1. 18 1 Ausscheider, 16 Kranke
	30	Mei., Anna	17. 1. 18	8. 2. 18 Stuhl — 15. 2. 18 Stuhl —	20. 1. 18	—	
	31	He., Elise	Rezidiv	—	30. 1. 18	—	Am 4. 2. 18 1 Ausscheider, 14 Kranke
	32	Bau., Ludwig	24. 12. 17	8. 2. 18 Stuhl —	30. 1. 18 aus Verdächtigenzimmer	12. 2. 18	
	—	—	—	—	—	—	Am 13. 2. 18 2 Ausscheider, 9 Kranke

Typhusverdächtige							Summe der Kranken und Verdächtigen
Lfde. No.	Name	Krankheitserscheinungen bestanden seit	Ergebnis bakteriologischer und serologischer Untersuchung	Zugang	Abgang	Anzahl der Verdächtigen	
VII	Ha., Johann	21. 12. 17	—	21. 12. 17	24.12.17 in Krankenzimmer		
VIII	Ha., Lina	22. 12. 17	29. 12. 17 Stuhl — 10. 1. 18 Stuhl —	22. 12. 17	17. 1. 18		
IX	Ba., Georg	22. 12. 17	28. 12. 17 Stuhl —	24. 12. 17 aus Krankenzimmer	4. 1. 18		
X	Wi., Georg	24. 12. 17	29. 12. 17 Stuhl — 5. 1. 18 Stuhl —	24. 12. 17	3. 1. 18		
XI	Krau., Johann	27. 12. 17	5. 1. 18 Stuhl — 14. 1. 18 Stuhl —	27. 12. 17	17. 1. 18		
XII	Lei., Xaver	27. 12. 17	5. 1. 18 Stuhl — 16. 1. 18 Stuhl —	27. 12. 17	17. 1. 18		
XIII	Mei., Ludwig	27. 12. 17	5. 1. 18 Stuhl — 14. 1. 18 Stuhl —	27. 12. 17	17. 1. 18		
XIV	Roßm., Marie	26. 12. 17	—	26. 12. 17	27.12.17 nach Krankenzimmer	Am 27. 12. 17 13 Verdächtige	Am 27.12.17 31
XV	Mei., Xaver	3. 1. 18	13. 1. 18 Stuhl — 21. 1. 18 Stuhl —	3. 1. 18	22. 1. 18	Am 3. 1. 18 10 Verdächtige	Am 3. 1. 18 30
XVI	Bau., Ludwig	24. 12. 17	31. 1. 18 Stuhl —	24. 12. 17	30. 1. 18 nach Krankenzimmer		
XVII	Wei., Franz	7. 1. 18	17. 1. 18 Stuhl — 25. 1. 18 Stuhl —	7. 1. 18	3. 2. 18	Am 10. 1. 18 7 Verdächtige	Am 10 1. 18 28
XVIII	Niedermü.	1. 1. 18	21. 1. 18 Stuhl — 26. 1. 18 Stuhl —	14. 1. 18	4. 2. 18	Am 17. 1. 18 4 Verdächtige	Am 17. 1. 18 24
XIX	Ko., Fritz	20. 1. 18	29. 1. 18 Stuhl — 8. 2. 18 Stuhl —	20. 1. 18	12. 2. 18	Am 21. 1. 18 5 Verdächtige	Am 21. 1. 18 22
— —	— —	— —	— —	— —	— —	Am 4. 2. 18 2 Verdächtige	Am 4. 2. 18 17
—	—	—	—	—	—	Am 13. 2. 18 0 Verdächtige	Am 13. 2. 18 11

Als nächste Notwendigkeit ergab sich, die Erkrankten zu isolieren oder sie am besten ganz aus dem Kinderasyl zu entfernen. Deshalb wurden sie nach dem Distriktskrankenhause zu St. überführt. Solange die Zahl der Erkrankten noch nicht allzu groß war, wie bei Gruppe B, reichte die Isolierstation dieses Krankenhauses noch aus. Doch es mußte damit gerechnet werden, daß von den Kindern der Gruppe B noch andere Kinder angesteckt worden waren. Diese Vermutung erwies sich als richtig. Die Zahl der Zugänge stieg weiter (Gruppe C), die Isolierung mußte im Asyl selbst erfolgen. Die Baulichkeiten hier gestatteten, einen Saal als Krankenisolierstation einzurichten. Er war räumlich von den anderen Wohn-, Spiel-, Unterrichts- und Schlafsälen getrennt, besaß einen besonderen Zugang, Baderaum und Abort. Die Pflege der Erkrankten wurde einer Krankenschwester übertragen, die von jedem anderen Dienst befreit war. Ferner wurde ein Isoliersaal für Typhusverdächtige eingerichtet, denn es bestand die Notwendigkeit, jedes nunmehr erkrankende Kind auf Typhus zu beobachten, ohne es, zur Vermeidung einer nachträglichen Infektion, mit den Erkrankten zusammenzubringen, und Verlegungen aus dem Saale der Kranken in den der Verdächtigen und umgekehrt vorzunehmen, falls die klinische Beobachtung die Diagnose umstieß oder sicherte. Der Saal zur Beobachtung der Verdächtigen besaß dieselben Eigenschaften wie der Saal der Typhuskranken und erhielt gleichfalls eine besondere Krankenschwester, die mit den Kindern isoliert wurde. Einmal wurde die Diagnose Typhus fallen gelassen und das Kind zu den zu beobachtenden verlegt (No. 21 wird No. IX). 2mal ergab die Beobachtung das Vorliegen des Typhus und machte Verlegung nach dem Krankensaal notwendig (No. VII wird No. 20, No. XIV wird No. 24). Am 13. Dez. 17 wurde das dem Asyl angegliederte Externat (eine Art Kinderbewahranstalt und Spielschule) sowie die Hausarbeitsschule geschlossen.

Tabelle II.



Waren alle diese Maßnahmen epidemiologisch richtig begründet, so mußte die Möglichkeit neuer Infektionen immer geringer werden

Die Zahl der Zugänge an Kranken mußte 3 Wochen nach der erfolgten Isolierung aller Kranken und Verdächtigen ihren Höhepunkt erreicht haben oder schon absinken. Tabelle II zeigt, daß genau 3 Wochen nach erfolgter Isolierung der kranken und verdächtigen Kinder die Krankenzahl zu sinken beginnt (Kurve ——). Damit war die Endemie in ihrer Verbreitung eingedämmt. Am 20. Jan. 18 wurde der letzte Verdächtige eingeliefert. Etwa 3 Wochen zuvor waren die letzten Erkrankungsfälle beobachtet worden. Waren jetzt keine neuen Zugänge an Kranken oder Verdächtigen mehr zu verzeichnen, so konnte angenommen werden, daß die Endemie zu erlöschen begann. Tabelle II zeigt auch die Richtigkeit dieser Vermutung. Am 13. Febr. 18 waren alle Kinder, die als typhusverdächtig noch isoliert waren, entlassen worden (Tabelle II, Kurve - - -). Die Kurve der Erkrankten (——) fällt an diesem Tage mit der Kurve aller Erkrankten, Ausscheider und Verdächtigen (.....) zusammen, d. h. am 13. Febr. 18 waren nur noch 9 Kranke vorhanden. Die folgenden Wochen brachten keinerlei neue Zugänge.

Der prompte Erfolg ist zweifellos den amtsärztlichen Anordnungen, der Tätigkeit der Bakteriologischen Untersuchungsanstalt und dem regen Zusammenarbeiten beider zuzuschreiben.

Was Art, Zahl und Ergebnis der bakteriologischen und serologischen Untersuchungen anlangt, so sei hier hervorgehoben, daß es dem zuständigen Amtsarzt weniger darauf ankam, bei klinisch völlig zweifelloser Diagnose jeden Fall unter Heranziehung aller Untersuchungsmethoden auch bakteriologisch und serologisch als Typhus zu beweisen. Hierzu hätte es der Vornahme einer weit größeren Anzahl von Untersuchungen aller Art bedurft. Aus äußeren Gründen war dies nicht möglich, und die für die Entnahme und Einsendung solchen Untersuchungsmaterials notwendige amtsärztliche Mühewaltung blieb den Fällen vorbehalten, für die eine bakteriologische und serologische Bestätigung unumgänglich nötig erachtet wurde. Hierzu gehört in erster Linie der Nachweis, daß Lina Nikl. Typhus überstanden hatte und Bazillen noch ausschied, ferner der Beweis, daß ihr erstes sicher festgestelltes Opfer (No. 6) wirklich an Typhus erkrankt war. Weiter half die bakteriologische Diagnose bei den Verdächtigen No. VII und No. XIV, den Beweis der wirklich vorhandenen Erkrankung zu erbringen (No. 20 und 24). Die weitaus größte Zahl der Untersuchungen wurde vorgenommen, um, entsprechend den gesetzlichen Vorschriften, zu beweisen, ob die Erkrankten Ausscheider geworden waren oder nicht.

Für die Zukunft wurden folgende Beobachtungen und Erfahrungen gesammelt: Die klinische Beobachtung des Kindes Lina Nikl. auf die Dauer von 3 Wochen hat allein nicht genügt, um festzustellen, ob es im Elternhaus infiziert war. Derartige Beobachtungen werden zweckmäßig ergänzt dadurch, daß nach Ablauf der 3-wöchigen Inkubationszeit eine serologische Blutuntersuchung vorgenommen und diese, wenn das erste Mal negativ ausfallend, nach einer weiteren Woche noch einmal wiederholt wird. Fiel eine der beiden Untersuchungen positiv aus, so muß die Beobachtung und eine gewisse Isolierung fortgesetzt werden und häufige Stuhl- und Urinuntersuchungen einsetzen, um etwa vorhandenes Bazillenausscheiden möglichst bald aufzudecken. Die Vornahme möglichst zahlreicher Agglutinationsproben ist zweifellos epidemiologisch insofern wertvoll, als durch den positiven Ausfall ein Hinweis gegeben wird, wo die bakteriologische Stuhl- und Urinuntersuchung besonders intensiv einzusetzen hat. Bei Lina Nikl. hat die serologische Blutunter-

suchung im Dezember 1917 die Wahrscheinlichkeit des Ausscheidens der Bazillen bereits 1 Woche früher ergeben, als dies durch die Stuhluntersuchung bewiesen wurde. Hierdurch wurde 1 Woche früher schon der Fall No. 6 ätiologisch richtig geklärt und den zu ergreifenden Bekämpfungsmaßnahmen sehr bald der einzuschlagende Weg gewiesen. Ist dieser Gesichtspunkt auch schon längere Zeit bekannt, so dürfte der Wert seiner Berücksichtigung wohl durch vorliegend beschriebene Endemie ganz besonders bewiesen sein.

Von einer prophylaktischen Impfung der Kinder des Asyls wurde abgesehen. Zur Zeit der Endemie war sie an sich nicht möglich. Später hätte sie nur erfolgen können, wenn die Eltern resp. Vormünder der Kinder hierzu die Erlaubnis gegeben hätten. Damit war aber von vornherein nicht zu rechnen. Denn vielfach waren die Eltern, deren oft körperlich nicht wenig verwahrlosten Kinder nur Gutes in dem Asyl erfahren hatten, sehr ungehalten darüber, daß ihre Kinder in dem Asyl Typhus bekommen hatten oder die Gefahr der Infektion für die Kinder vorlag. Sie hätten in der Impfung nur eine weitere Schädigung ihrer Kinder gesehen und die Erlaubnis zur Schutzimpfung verweigert. Immerhin gab die Endemie dem zuständigen Amtsarzte Veranlassung, für die Zukunft schon jetzt durch Aufklärung der Bevölkerung den Wert und Nutzen, sowie die Gefahrlosigkeit der Impfung klarzumachen. Auch sind für etwaige zukünftige Epidemien öffentliche unentgeltliche Impfungen der Bevölkerung und die Wiederholungen der Impfungen nach 6 Monaten unter den bekannten Kautelen ins Auge gefaßt worden.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, wie wichtig es ist, daß alle in einem Bezirk praktizierenden Aerzte von beobachteten Typhusfällen polizeilich benachrichtigt werden. Hierdurch wird zweifellos manche Diagnose eher gestellt werden, besonders wenn Kinder mit der ihnen fast typischen leichten und deshalb leicht zu verkennenden Form der Erkrankung an Typhus erkranken. (G. C.)

Untersuchungen über die Gruppe der Diphtheroïden (Corynebakterien).

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Kiel.]

Von Prof. Dr. **Karl Kißkalt** und cand. phil. **Edith Berend.**

Aus der Gruppe der Diphtheroïden (Corynebakterien) hat am Anfang der Diphtheriebazillus wegen seiner Pathogenität das größte Interesse erregt. In neuerer Zeit sind besonders die Pseudodiphtheriebazillen wegen ihrer Mutation Objekte eingehender Studien gewesen. Mit diesen beiden Arten ist aber die Gattung sicher nicht vollständig. Abgesehen von den von Lehmann und Neumann dazu gerechneten anaëroben Spezies, war zu erwarten, daß, wie bei den Tuberkelbazillen, sich andere Arten in der freien Natur finden würden. Die erste solche Art wurde von Kißkalt in dem bereits früher von v. Besser beschriebenen, aber nicht als diphtheroïd erkannten Corynebacterum flavum festgestellt. Im Anschluß daran wurde in Königsberg in der freien Natur weiter

nach Diphtheroïden gesucht und vereinzelte Exemplare, die ebenfalls farbig wuchsen, gefunden. Letztere Kulturen sind leider verloren gegangen. Bei ihrer Untersuchung entstand die Vermutung, daß auch andere bisher beschriebene, grampositive, farbstoffbildende Bakterien, wie sie namentlich in Lehmanns und Neumanns Grundriß der Bakteriologie aufgeführt werden, in diese Gruppe gehören. Herr Kollege Lehmann hatte die große Freundlichkeit, uns die in seinem Besitze befindlichen Stämme zuzusenden. In Kiel hat dann Edith Berend beim Untersuchen von großen Mengen von Material — Wasser, Blätter, Erde, Nahrungsmittel — nur einen einzigen Stamm züchten können, und zwar stammte er wahrscheinlich aus der Luft.

Die Gattung Corynebacterium wird von Lehmann und Neumann mit Rücksicht auf die Verzweigungen zu den Actinomyceten gerechnet und folgendermaßen definiert:

Kulturen durchaus den Charakter echter Bakterien tragend. Stäbchen färben sich mit schwachen Farblösungen unterbrochen (Streifung), so daß der Organismus aus verschieden färbbaren Stücken zusammengesetzt erscheint. Gut färbbar nach den gewöhnlichen Bakterienfärbemethoden, aber nicht nach der Tuberkelbazillenmethode. Kolbig angeschwollene und keilförmig zugespitzte Stäbchen häufig und in manchen Kulturen Neigung zu Fadenbildung und echter Verzweigung.

In der Praxis pflegt man, wenn man einen Mikroorganismus zu den Diphthteroïden rechnen will, vor allem zu achten auf die ungleichmäßige Gestalt (Auftreibungen, bzw. zugespitzte Enden), die fast stets stark ausgesprochene grampositive Färbung, die Lagerung, die wesentlich anders ist als bei der Gruppe der Coli- oder der Kapselbazillen: Neigung zum Zusammenliegen in Häufchen; palisadenförmige oder V- etc. förmige Anordnung; bei manchen Arten Volutin (Neißersche Körnchenfärbung). Im Dunkelfeld ist an den Mikroorganismen nichts Auffallendes zu bemerken, außer daß die Teilungslinien besser hervortreten; während bei Spirillum volutans helle Körperchen im Zelleib liegen, fehlen sie bei dem Diphtheriebazillus, auch wenn die Neißer-Färbung positiv ist; es dürfte sich also auch bei den Spirillen nicht um Volutin, sondern um anderes handeln, z. B. um Vakuolen.

Am auffallendsten ist bei Diphteriebazillen die Lagerung und der Umstand, daß 2 zusammengehörige Bazillen meist absolut genaue Gestalt und Lage der Körnchen haben, derart, daß man (K.) auf den Gedanken kam, daß hier eine Längsteilung vorliegt. Es konnte aber nachgewiesen werden, daß dies nicht der Fall ist. Zu diesem Zwecke wurde von Kißkalt das Burrische Tuschezüchtungsverfahren derart modifiziert, daß es auch für Agarkulturen verwendbar ist. Man verreibt eine Nadelspitze einer Kultur in eine Oese unverdünnte Tusche, umrandet den hohlgeschliffenen Objektträger mit Vaseline, bringt aus einem geschmolzenen, auf 60° abgekühlten Agarröhrchen eine Oese auf ein Deckglas, geht mit der konvexen Seite einer leicht gebogenen Nadel in die Tusche und streicht leicht und oberflächlich einmal über das Agartröpfchen weg, wobei der Tuschebelag teils dicker, teils dünner ausfällt, und legt das Deckglas auf den hohlgeschliffenen Objektträger. Schnell arbeiten! Weitere Untersuchung im geheizten Mikroskop. Man sieht die Bazillen (nicht alle Stellen sind brauchbar) einzeln gelagert. Nach mehreren Stunden (Ledingham, Penfold, Seator, Journ. of Hyg. Vol. 14. 1914. p. 215 u. 242; Vol. 16. 1917. p. 100) beginnt die Teilung. Der Diphtheriebazillus schnürt sich in der Mitte durch, streckt sich allmählich

und nimmt dann plötzlich die V-Form an; möglicherweise, weil er bei der weiteren Streckung an ein Hindernis gestoßen ist und die Basis, mit der die Bazillen aneinander haften, schmäler ist als bei anderen Bakterien. — Wenig Glück wird man haben, wenn man den Rand einer auf dem Agartropfen gewachsenen Kolonie nach 24 Stunden untersucht. Es ist offenbar ein großer Teil der ausgestrichenen Bakterien abgestorben, und diese schiebt die heranwachsende Kolonie vor sich her, so daß an ihrem Rande Teilungsformen selten sind.

Auch die Gram-Färbbarkeit, die neuerdings besonders von Langer als differentialdiagnostisches Merkmal innerhalb der Gruppe angegeben wurde, wurde geprüft, und zwar einerseits durch verschieden lange Entfärbung (1—10 Minuten), andererseits durch Verwendung verschiedener Alkohole, da, wie Kißkalt (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 30. S. 287) gefunden hat, Methylalkohol besser entfärbt als Aethylalkohol, und diesem in der Wirkung folgen: Propyl-, Butyl- und Amylalkohol. Jedoch waren die Unterschiede an den untersuchten Arten nicht groß; durch Methylalkohol wurden sie alle rasch entfärbt, durch die anderen erst nach 10 Minuten vereinzelte Arten. Die Gruppe steht also in der Entfärbbarkeit den Streptokokken gleich und ist leichter entfärbbar als Staphylococcus pyogenes.

Von neu gefundenen, bzw. als diphtheroïd erkannten Arten seien erwähnt:

1) Corynebacterium pyogenes. 1916 aus einer schweren Phlegmone (Verwundung) des Patienteu Albuschat gezüchtet. Gelben bis hellgrünen Farbstoff bildend. Wächst gut auf allen Nährböden; Volutinbildung anfangs gut, auch auf Agar, jetzt sehr schwach. Viel Schwefelwasserstoffbildung. Säure aus Traubenzuckeragar, Maltose, Saccharose, Mannit, Galaktose und schwach aus Milchzucker; Wachstum bei 37° und 27°.

Nach etwa 8 Wochen wurde die Wunde nochmals untersucht und Bazillen fast in Reinkultur gefunden, die die gleichen Eigenschaften hatten, aber nunmehr farblos wuchsen; dieser farblose Stamm ist leider eingegangen.

2) Corynebact. flavum α psychrophilum, Lit. Kißkalt, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 83. S. 523. Die Größenmaße sind genau untersucht von Baruch, Inaug.-Diss. Königsberg 1916. Orangegelber Farbstoff; gutes Wachstum auf allen Nährböden bei 22°, bei längerer Umzüchtung auch bei 37°; Volutin; Schwefelwasserstoffbildung stark, keine Säure aus Zucker.

3) Corynebact. helvolum. Als Bact. helvolum beschrieben.

4) Corynebact. bruneum. Als Bact. bruneum γ arborescens beschrieben.

5) Corynebact. erythrogenes. Als Bact. lactis erythrogenes beschrieben.

Dazu kommen noch die nicht ganz sicheren Formen, bei denen Verzweigungen nicht gefunden wurden, die aber sonst alle oder fast alle Eigenschaften der Gruppe aufweisen. Es sind dies die bisher unter folgendem Namen beschriebenen: B. lacteritium, B. fulvum, ferner das erwähnte C. miltinum, der in Kiel gezüchtete Mikroorganismus. Er wächst nicht bei 37°, gut bei Zimmertemperatur, bildet zinnoberroten Farbstoff, viel Schwefelwasserstoff, Volutin und zeigt Zebrafärbung. Gelatine wird nicht verflüssigt.

„Viel Schwefelwasserstoff" wurde notiert, wenn es durch Einstecken eines Bleipapiers in die Luft über der Bouillon, „wenig", wenn es nur durch das Caro sche Reagens (Methodik von Weldert und Röhlich, Mitt. a. d. Prüfungsanst. f. Wasserversorg. H. 10. 1908.) in der Flüssigkeit nachweisbar war.

Eigenbewegung, Gasbildung, Indolbildung und Hämolyse wurden bei keiner Art gesehen. Versuche, agglutinierendes Kaninchenserum mit C. pyogenes und C. flavum herzustellen, mißlangen; bekanntlich bietet die Agglutination in dieser Gruppe überhaupt erhebliche Schwierigkeiten.

Auf die Aufstellung einer Bestimmungstabelle muß leider verzichtet werden; die Variabilität der Arten ist zu stark. Man könnte versucht sein, C. erythrogenes wegen seiner Gelatineverflüssigung von den anderen abzutrennen, aber nach der Literatur haben auch C. helvolum und C. bruneum früher verflüssigt und diese Eigenschaft jetzt verloren. Am besten wäre die Einteilung nach der Farbe, aber auch diese wird durch das Verhalten von C. pyogenes unsicher. Eine Einteilung nach der Säurebildung würde Diphtheriebazillen, C. pyogenes und 2 untersuchte Pseudodiphtheriebazillen eng zusammenbringen, aber 2 andere Pseudodiphtheriestämme abtrennen, da diese nur Traubenzucker bzw. Saccharose säuern. Die übrigen Farbstoffbildner säuern nicht Maltose, Saccharose, Traubenzucker, Mannit, Milchzucker, Galaktose.

Nach diesem Verhalten könnte man an die Möglichkeit denken, daß in der Natur vorkommende farbige Saprophyten im menschlichen Körper den Farbstoff verlieren (C. pyogenes), die Fähigkeit der Säurebildung gewinnen und zu Pseudodiphtheriebazillen werden.

Für die Praxis noch bedeutungsvoller aber sind die von anderer Seite berichteten Umzüchtungen von Diphtherie in Pseudodiphtherie und umgekehrt. Es gibt keinen anderen pathogenen Mikroorganismus, der einen so auffallenden Wechsel seiner Eigenschaften zeigt, und ist es vielleicht wichtig, darauf hinzuweisen, daß auch in den epidemiologischen Kurven der Diphtherie seit Jahrhunderten, besonders aber im 19. Jahrhundert, Schwankungen beobachtet wurden wie bei keiner anderen Infektionskrankheit. (G. C.)

Zur Entstehung und Verhütung der menschlichen Gasödemerkrankungen.

Von Oberarzt Dr. **Ernst Fränkel** (Heidelberg), Korpshygieniker.

Als im März 1915 die ersten Fälle von Gasödemerkrankungen an unserer Front zur Kenntnis und Beobachtung kamen, hatte gerade die antitoxische Tetanusschutzimpfung ihre segensreiche Wirkung erwiesen. Es lag uns daher daran, bei den Fällen von Gasbrand einen Aufschluß darüber zu erhalten, ob es sich nicht auch hierbei um eine Toxinämie handelte, oder ob die Erkrankung als Bakteriämie verlief. Ersteres schien nach dem klinischen Krankheitsbilde wahrscheinlich und erweckte bei uns die Hoffnung auf eine erfolgreiche, antitoxische Serumprophylaxe. Angesichts des schweren Leidens mit seiner hohen Mortalität und der

großen Anzahl der dabei erforderlichen, verstümmelnden, chirurgischen Eingriffe war unser Streben von vornherein auf dieses Ziel gerichtet. Eine starke Förderung erhielten unsere Untersuchungen, als sich im Sommer 1915 durch die Mitarbeit und Anregungen von Aschoff die Gelegenheit bot, ein reiches, pathologisch-anatomisches Material zu untersuchen und gleichzeitig, durch das Entgegenkommen von Wieting-Pascha, auch ein größeres, klinisches Material zur Beobachtung gelangte. Dabei bestätigte es sich, daß die als Erreger angesehenen anaëroben Keime sich im wesentlichen an Ort und Stelle in der näheren Wundumgebung vermehrten, und im allgemeinen bei Lebenden und bei frischsezierten Leichen Blut und innere Organe bakterienfrei waren.

Diese Anschauung dürfte jetzt wohl als richtig angenommen sein, und die Krankheitserscheinungen und der Tod von allen Autoren jetzt auf toxische Wirkungen zurückgeführt werden. Ein gelegentlicher Bakterienbefund im Blut beim Lebenden (Klose) dürfte nur als Bakterientransport, an der Leiche (Simmonds) als agonale oder postmortale Erscheinung aufgefaßt werden (Aschoff)[1]. Daß die Bakterien sich im Erdboden des Schlachtfeldes finden, konnten wir ebenso durch Züchtung feststellen, wie ihr Festhaften an erdverschmutzten Tuchfetzen der Uniform, Granatsplittern und sonstigen, in der Tiefe von Wunden sich findenden Verunreinigungen[2]. Wir wiesen darauf hin, daß die Kampfgegend bereits im Frieden durch Weideplätze von Vieh verunreinigt war, und gelegentlich Rauschbrand dort zur Beobachtung gelangte, sowie daß sie während des Stellungskampfes in erhöhtem Maße einer organischen Verschmutzung ausgesetzt war. Da sich aber auch in den Wunden von Nichterkrankten die anaëroben Keime wiederholt neben anderen Bakterien nachweisen ließen, nahmen wir von vornherein an, daß zum Zustandekommen der Infektion das Vorhandensein der Bazillen allein nicht genügte, sondern daß ein prädisponierendes Moment dazu erforderlich sei.

Als solches sahen wir die Schaffung anaërober Wachstumsbedingungen an, die durch starke Zertrümmerung und Ausschaltung von Gewebe aus dem Blutkreislauf, durch Blutungen, Zirkulationsstörungen, Blutverluste und Mischinfektionen verursacht werden könnten. Wir möchten aber nicht so weit gehen, wie Westenhöffer und v. Wassermann und neuerdings Pfeiffer und Bessau, die in den Erregern mehr oder weniger nur Saprophyten sehen, sondern neigen, schon wegen der zum Teil sehr hohen Virulenz im Tierversuch, mehr zu dem Standpunkte Eugen Fränkels, der in den fraglichen Erregern echte Parasiten sieht, wenn auch ihre Virulenzschwankungen die Beurteilung dieser Frage erschweren dürften. Insbesondere dürfte dies aber für die von uns besonders häufig angetroffenen, beweglichen Stämme zutreffen. Die Ergebnisse der ätiologischen Forschung haben nun Eugen Fränkel veranlaßt, die Erkrankungen an Gasbrand und malignem Oedem nicht mehr nach dem klinischen oder pathologisch-anatomischen Bilde zu trennen, sondern nach dem Befunde der Erreger. Wir halten dies für nicht durchführbar, schon wegen der daraus sich ergebenden Unsicherheit. — Es sei nur daran erinnert, daß Pfeiffer und Bessau und auch französische Autoren in der Mehrzahl der Fälle Mischinfektionen annehmen, — wie ja auch das klinische Bild in der Mehrzahl der Fälle eine Mischung von Gasbrand und malignem Oedem darstellt.

1) Deutsch. med. Wochenschr. 1916. No. 16 u. 17.
2) Med. Klin. 1916. No. 26/27.

Wir halten deshalb den von Aschoff gewählten Ausweg, für die gesamte Krankheitsgruppe den Namen „Gasödem" zu prägen, für eine recht glückliche Lösung. Beim Beginn unserer Untersuchungen hatten wir die Auffassung, daß die Aetiologie der Erkrankungen geklärt wäre und beim Gasbrand der unbewegliche Fränkelsche Bacillus emphysematosus, beim malignen Oedem der Kochsche Bazillus als Erreger anzusprechen wäre, und waren daher außerordentlich überrascht, als wir bei unseren Untersuchungen fast stets einen beweglichen[1]), gramlabilen Bazillus mit mehr oder weniger reichlicher Sporenbildung fanden. Deshalb wurden seit Juli 1915 systematische Untersuchungen vorgenommen und von 78 Fällen 32 Stämme rein gezüchtet und im Tierversuch und Kulturverfahren genau geprüft.

Als Ergebnis dieser, von Königsfeld und mir getrennt vorgenommenen Untersuchungen fand sich, daß in allen Fällen, neben zahlreichen aëroben und anaëroben Begleitbakterien und Kokken, bewegliche, in ihrer Form sehr variable, anaërobe Stäbchen gezüchtet wurden, die im Tierversuch ein dem menschlichen ähnliches Krankheitsbild hervorriefen und demgemäß als die Erreger der Krankheit angesprochen wurden.

Von Aschoff wurden die Beziehungen unserer Bazillen zum Rauschbrand und malignen Oedem eingehend erörtert und auf ihre außerordentliche Aehnlichkeit mit den Ghon-Sachsschen Bazillen hingewiesen. Wir selbst haben sie, um nichts vorwegzunehmen, und weil uns damals die Literatur nicht ausreichend zur Verfügung stand, als Gasödembazillen bezeichnet und sie der großen Gruppe der gärungserregenden Buttersäurebazillen in weit gefaßtem Sinne zugewiesen. Dabei haben wir uns bewußt darauf beschränkt, lediglich eine Beschreibung unserer Untersuchungsergebnisse niederzulegen, ohne uns in eine Diskussion über ihre Artzugehörigkeit oder Arteinteilung einzulassen.

In einer späteren Arbeit[2]), die im Januar 1917 abgeschlossen wurde, habe ich über die Erfahrungen bei einer weiteren Reihe von 64 untersuchten Fällen berichtet, bei denen etwa 20 Stämme rein gezüchtet wurden. Fernerhin hatte ich durch das Entgegenkommen von Pfeiffer und Bessau, Klose und Conradi Gelegenheit, eine Anzahl ihrer Stämme zu untersuchen. Als Ergebnis dieser Untersuchungen stellte ich fest, daß auch hier die Mehrzahl der Stämme den früher von uns beschriebenen Erregern entsprach, und daß nur eine kleinere Anzahl derselben sich als dauernd unbeweglich und damit zur Gruppe des Fränkelschen Bacillus emphysematosus gehörig erwies. Ich habe damals betont, welche methodischen Vorsichtsmaßnahmen wir getroffen haben, um uns vor Verunreinigung und vor dem Arbeiten mit Mischkulturen zu schützen. Zur Isolierung der Stämme wurde anfangs die Züchtung auf Anaërobenplatten nach Küster, später das Verdünnungsverfahren in Agarschüttelkuren benutzt. Wenn es uns trotzdem nicht gelang, eine einwandfreie Klassifizierung der Stämme zu finden, so liegt das unseres Erachtens im wesentlichen an den Eigenschaften der Bakterien. Dafür spricht auch, daß es so hervorragenden Untersuchern wie Pfeiffer und Bessau, Eugen Fränkel etc., nicht gelingt, diese Klassifizierung in Wirklichkeit durchzuführen. Wenigstens erwies sich ein Stamm, der von Pfeiffer als Fränkel-Typ aufgeführt wird, bei uns als zu der beweglichen Gruppe gehörig (Stamm Merkel),

1) Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß in ätiologischer Richtung in verschiedenen Gegenden verschiedene Ergebnisse zu erzielen sind.
2) Veröffentl. a. d. Milit.-San.-Wesen, Heft 68.

ebenso ein ihm von mir übersandter Stamm (Schnaparell No. 2466), den er als Fränkel-Typ führte, und nach neueren Mitteilungen von Kolle[1]) auch Stämme, die diesem von Pfeiffer, Fränkel und anderen Autoren als unbewegliche Stämme übersandt waren, wenn sie in der geeigneten Weise (Tarozzi-Bouillonkulturen) gezüchtet wurden. Ich habe bereits früher betont, daß das Fehlen der Beweglichkeit nur nach sehr langer Beobachtung als beweisendes Differenzierungsmerkmal angesehen werden kann, weil der Nachweis der Beweglichkeit bei den anaëroben, oft schlecht beweglichen Keimen mitunter nur schwer gelingt. Wenn Conradi und Bieling berichten, daß ihnen eine Umzüchtung von echten Fränkel-Stämmen gelungen sei, so halte ich dies für unwahrscheinlich. Vielmehr glaube ich, daß die ihnen von Eugen Fränkel zugesandten Stämme wahrscheinlich doch zu der Gruppe der beweglichen Gasbranderreger gehört haben. Ein auch bei uns dauernd unbeweglicher Fränkel-Stamm aus einem Gasempyem (2295) ist auch von Eugen Fränkel als solcher bestätigt worden, während er unsere sonstigen Gasödemstämme (Freiburg, Kolmar) der Gruppe des malignen Oedems zugewiesen hat und gleichfalls bei ihnen Beweglichkeit und Geißeln feststellte.

Ebenso verhält es sich aber auch mit der Mehrzahl der übrigen morphologischen und kulturellen Unterscheidungsmerkmale, vor allem mit dem Verhalten gegenüber der Gram-Färbung, mit dem Nachweis von Geißeln und mit den Kolonieformen in Agarschüttelkulturen, die einmal von der Dichtigkeit der Aussaat, von der Beschaffenheit des Nährbodens und, wie neuerdings Kolle betont, von dem Wachstumszustande (Beweglichkeit) der Bazillen abhängt. Kulturen, welche Hirnnährböden schwärzten, haben wir nicht beobachtet. Uebereinstimmend bildeten die Kulturen Gas in zuckerhaltigen Nährböden und zerlegten sie unter Bildung von Kohlenwasserstoffen; übereinstimmend brachten sie das Kasein der Milch in mehr oder weniger langer Zeit zur Gerinnung, ohne es später wieder zu verflüssigen; übereinstimmend zerlegten sie eiweißhaltige Nährböden (Pferdeserum) unter Gasbildung und teilweise unter Verflüssigung, unter mehr oder weniger starker Schwefelwasserstoffbildung. Gelatine wurde meist verflüssigt. In Tarozzi-Bouillonkulturen trübten sie durchgehend zunächst die ganze Bouillon, unter mehr oder weniger starker Entwickelung von Gasbläschen, und setzten sich nach einigen Tagen langsam zu Boden. Dabei möchte ich betonen, daß die dauernd unbeweglichen Stämme (echte Fränkel-Stämme) keine Veränderung auf eiweiß- oder zuckerhaltigen Nährböden zeigten, daß dagegen die Mehrzahl der übrigen Stämme in Eiweißnährböden zur Bildung beweglicher sporenhaltiger Formen, in Zuckernährböden mehr zu der von unbeweglichen, grampositiven Stäbchen oder Fäden (Mannit) neigte. Ich habe damals betont, daß ich dies nicht als eine Mutation ansehe, sondern lediglich als Anpassung und Wachstumsform auf mehr oder weniger geeigneten Nährböden[2]).

Neuerdings hat man versucht, die bewegliche Gruppe in Fäulniserreger und Nichtfäulniserreger zu trennen. Da ich nun bei den verschiedenartigen, daraufhin untersuchten Stämmen feststellen konnte, daß

1) Mitt. a. d. Senatssitzung d. K. W. A. v. 22. Dez. 1917.

2) Wir wollen uns, soweit dies möglich ist, in Zukunft der bei der Sitzung der K. W. A. am 22. Dez. 1917 vorgeschlagenen Einteilung in pathogene unbewegliche und bewegliche Butyricus-Stämme anschließen. Dazu käme die früher als malignes Oedem geführte Putrificus-Gruppe.

sie allerdings quantitativ verschieden stark aus eiweißhaltigen Nährböden Schwefelwasserstoff frei machen, ist es mir zweifelhaft, ob eine derartige Einteilung sich durchführen läßt. Im Geruch und sichtbaren Verhalten der Kulturen (Gasbildung, Verflüssigung usw.) habe auch ich Unterschiede wahrgenommen. So wies keine unserer sonstigen Kulturen einen so intensiven käsigen Geruch auf, wie eine Rauschbrandkultur der Tierärztlichen Hochschule in Berlin.

Sehr umfangreiche, kulturelle und morphologische Differenzierungsversuche wurden von Feldunterarzt Schmitt in meinem Laboratorium angestellt. An zahlreichen Zuckernährböden, eiweißhaltigen und eiweißfreien Nährböden konnte das außerordentlich variable, morphologische Verhalten der Bazillen bezüglich ihrer Form (Kettenbildung, Fadenbildung, Degenerationsformen), ihrer Gram-Färbbarkeit, Sporenbildung und Beweglichkeit festgestellt werden. Durchgehend neigten sie in gewissen Zuckerarten, z. B. Milchzucker, Maltose, Mannit, zur Fadenbildung, durchgehend bildeten sie aus allen Zuckerarten mehr oder weniger stark Säure (in 2 Tage alten Kulturen Säurezunahme von 0 bis 41 Proz.), was auch durch den Buttersäuregeruch der Kulturen meist deutlich zu erkennen war.

Als maßgebendes Unterscheidungsmerkmal wird von Eugen Fränkel das Verhalten der Bazillen im Tierkörper betrachtet. Auch Pfeiffer und Bessau, die allerdings, wie sie mitteilen, nicht über umfangreiche Tierversuche verfügen, geben an, daß echte Fränkel-Stämme das typische Bild des Gasbrandes beim Meerschweinchen erzeugen, während die Bazillen des malignen Oedems malignes Oedem hervorrufen, und die von ihnen als Fäulniserreger angesprochenen sonstigen Stämme wenig oder gar nicht virulent wären. Als Beispiel für die Unzuverlässigkeit des Tierexperimentes möchte ich ein Sektionsprotokoll von einem Meerschweinchen des von Eugen Fränkel selbst als echter Fränkel-Stamm anerkannten Stammes 2295 anführen:

Sektion am 6. Juli 1916: Starkes, sulzig-hämorrhagisches Oedem, besonders in den Schenkelbeugen, Fell unterminiert, Muskulatur blaß, an der Impfstelle butterweich, geringe Gasbildung. Im Ausstrich: Herzblut steril, in den sonstigen Organen grampositive Stäbchen, kulturell im Herzblut und den inneren Organen Fränkelsche Bazillen.

Diesem gegenüber stelle ich ein Protokoll vom Stamme Gehring No. 4563, einem typischen, malignen Oedem beim Menschen, der auch nach seinem morphologischen, kulturellen und serologischen Verhalten am ehesten als Bazillus des malignen Oedems anzusprechen war, allerdings von anderer Seite (Höchst, Klose) als zur Rauschbrandgruppe gehörig angesehen wurde. Der Stamm wurde von mir gleichfalls an Bessau geschickt.

Sektionsprotokoll Meerschweinchen No. 104 vom 22. Dez. 1916: Sulzig-hämorrhagisches Oedem des Unterhautgewebes und der Muskulatur auf der ganzen Bauchseite, stellenweise Gasbläschen, starke Injektion der Bauchwandgefäße, besonders starkes Oedem in der rechten Schenkelbeuge (Impfstelle); Muskulatur daselbst morsch und zundrig. Derselbe Befund wird bei Meerschw. 114 erhoben, das mit dem gleichen Stamm geimpft war und am 24. Dez. mit Temperatursturz und Krämpfen eingeht.

Der Befund von Gasblasen wurde durch die Röntgen-Photographie unmittelbar nach dem Tode festgehalten. Die mikroskopische Untersuchung ergab im Muskel, dem Oedem und den inneren Organen grampositive Stäbchen. Auf der anderen Seite erzeugte der von Pfeiffer als Fränkel-Stamm angesehene und, trotz linsenförmiger Kolonien, bewegliche Stamm Schnaparell (2466) beim Meerschweinchen

das typische Bild des Gasbrandes, aber mit sehr starkem, süßlichen fadem Geruch. Der von Pfeiffer den Pseudoödembazillen zugeschriebene Stamm Götschel (2983) erwies sich bei uns als hochpathogen für Kaninchen (innerhalb 24 Stunden tödlich) und erzeugte beim Meerschweinchen das typische Bild der Gasphlegmone am 12. Nov. 1915 und 27. Nov. 1915. Im Tier trat auch die morphologische Verschiedenheit der Bazillen sehr deutlich hervor, so daß gelegentlich in einer Kette von grampositiven Stäbchen im Ausstrich mittendrin ein schlecht oder gar nicht nach Gram gefärbtes lag, in anderen Fällen sporenhaltige und sporenfreie Stäbchen oder Fäden in verschiedenen Geweben oder Degenerationsformen im Abstrich zu finden waren und aus einem Organ (Leber) bewegliche, aus dem anderen (Herzblut oder Oedem) unbewegliche Bazillen gezüchtet wurden. Dauernd und regelmäßig avirulente Stämme haben wir kaum getroffen, eine Virulenzsteigerung häufiger feststellen können, z. B. bei dem aus Erde gezüchteten Stamm 1301, besonders wenn man mit geeigneten Nährböden abwechselte und frisch überimpfte, was ich, wie schon mehrfach betont, für die Erhaltung der Stämme für außerordentlich wichtig halte. Andererseits konnten wir auch Virulenzverminderung feststellen, z. B. beim Falle Uloth (No. 2482) häufig, ohne den Gründen dafür auf die Spur zu kommen. So war eine Reihe unserer Stämme anfangs hochvirulent für Kaninchen, während sie bei einer späteren Prüfung nur lokale Reaktion und Oedembildung bei ihnen verursachte. Ich kann daher auch die Kaninchenpathogenität nicht, wie Eugen Fränkel, als ein sicheres Untersuchungsmerkmal verschiedener Gruppen anerkennen. Da sich ferner einige unserer Stämme sowohl für Pferde als auch für Rinder als hochpathogen erwiesen, ist auch hier der Unterschied zwischen Rauschbrand und malignem Oedem verwischt. Daß unsere Stämme hochvirulent waren, beschreibt auch Fürth, bei dem unser als Stamm Kolmar geführter Stamm um ein Vielfaches virulenter für Mäuse war, als alle anderen von ihm geprüften Stämme. Am stärksten virulent war bei uns der Stamm 4563 (Gehring) von malignem Oedem, der Kaninchen von 1000 g bereits bei der intravenösen Injektion von 0,01 cbm einer 72-stündigen Tarozzi-Bouillonkultur in 24 Stunden tötete. Wir müssen annehmen, daß es sich bei der letalen Wirkung, die mitunter schon nach einigen Stunden eintrat, um eine Giftwirkung handelte, während wir beim Pferd, das nach einer Reinjektion in wenigen Stunden starb, die Möglichkeit einer anaphylaktischen Wirkung nicht von der Hand weisen können. Daß neben den von uns rein gezüchteten und im Tierversuch, gemäß der Kochschen Forderung, als Erreger erwiesenen Bazillen besonders im Wundkanal eine ganze Reihe von anderen, aëroben und anaëroben Keimen vorkommen, haben wir natürlich auch beobachtet. Wir haben ihre allgemeine Bedeutung für das Zustandekommen der Infektion, wie ich glaube, gebührend hervorgehoben, sehen aber nicht ein, aus welchem Grunde apathogene oder wenig virulente Fäulniserreger, wie die Pfeifferschen Uhrzeigerbazillen, hier besonders hervorgehoben werden müßten. Daß beim Menschen das klinische Bild des Gasbrandes und besonders die Mischformen zum malignen Oedem auch durch Erreger der beweglichen Gruppe (Oedembazillen) hervorgerufen werden können, geben Eugen Fränkel sowohl wie Pfeiffer zu. Bei unserem Material war dies sogar in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle zutreffend. Mit Recht betont nun Wieting Pascha, daß der Befund beim Menschen einem experimentellen Versuch gleichkäme. Daß nun auch beim Tier alle pathologisch-

anatomischen Formen durch die verschiedenartigen Stämme erzeugt werden können, habe ich vorher hervorgehoben. Schon in unserer Veröffentlichung hatten wir betont, daß es Königsfeld gelang, mit demselben Stamme in größeren Dosen einer virulenten Kultur das Bild des malignen Oedems, mit kleineren Dosen einer abgeschwächten Kultur das des Gasbrandes zu erzeugen. In Uebereinstimmung damit steht es, daß ich (bei Stamm 3298, Sulitze) beobachtet habe, daß bei Mischung mit unterwirksamen Dosen von Heilserum das Bild des Gasbrandes, bei den Kontrollen das des malignen Oedems entstand.

Entgegen der von Eugen Fränkel geäußerten Annahme, habe ich auch von vornherein versucht, den Nachweis der Erreger durch den Nachweis spezifischer Serumwirkungen zu stützen. Schon in der 1. Veröffentlichung teilten wir mit, daß es uns in einigen Fällen bei Rekonvaleszenten von Gasbranderkrankungen gelang, spezifische Agglutinine im Blutserum gegenüber unseren Kulturen nachzuweisen, die bei einigen Kontrollfällen fehlten. Allerdings war der Titer recht niedrig (+40—+80). Aus einigen, damals bereits vorliegenden Differenzierungsversuchen mit spezifischen Seris von Kaninchen und Pferden glaubten wir, wegen des niedrigen Titers, keine Schlüsse ziehen zu dürfen. Dasselbe halten wir jetzt auch von den Versuchen von Pfeiffer und Bessau, die mit einem Fränkel-Serum vom Titer 1:40 ihre Differenzierung der Fränkel-Stämme vornehmen, zumal sie selbst angeben, daß bei Wiederholung der Versuche nicht immer dieselben Ergebnisse zu erzielen waren. Ich kann dies auf Grund eigener, im Sommer 1916 vorgenommener Agglutinationsversuche mit 6 verschiedenen Seris bestätigen und halte eine vorsichtige Beurteilung bei niedrigem Titer auch wegen der vorkommenden Agglutination durch normales Kaninchenserum (bei uns bis 1:160) für geboten. Unsere Versuche bei etwa 30 Stämmen gestatten uns keine einwandfreie Einteilung derselben, wenn auch für einzelne Stämme deutlich Ausschläge beobachtet wurden. Die in der Tabelle beigefügten Ergebnisse stimmen somit mit den Mitteilungen von Wassermann und Fürth zum Teil überein. Wir haben deshalb damals den von Legros, sowie von Ruppel und Joseph mit Erfolg beschrittenem Weg als Ausweg bezeichnet, durch den Schutzversuch beim Tier eine Differenzierung der Stämme zu versuchen. Auch v. Wassermann betont neuerdings, daß der Nachweis spezifischer Gifte und der Schutzversuch gegen diese mit Hilfe von antitoxischen Seris der einzige, sichere Weg zur Unterscheidung der verschiedenen Gasbranderreger wäre, da man die Giftbildung als ein „dominantes Symptom" ansehen müßte. Von vornherein war der Nachweis von Toxinen und die Gewinnung eines antitoxischen Serums das Ziel unserer Untersuchungen. Durch Filtration mit Chamberland-Kerzen hatten wir ein im geringen Maße wirksames Gift für Meerschweinchen und Kaninchen mit und ohne Erhitzen der Kulturen auf 56° nachgewiesen. Zugleich hatten wir gezeigt, daß die Bakterien Blutkörperchen vom Menschen und verschiedenen Tieren auflösten. Sowohl die letale Wirkung, als auch die hämotoxische war jedoch durch die Filtration der Kulturen so erheblich abgeschwächt, daß wir es vorzogen, mit lebenden oder durch Erhitzen auf 56° abgeschwächten älteren Vollkulturen zu immunisieren, in der Vorstellung, daß wir so, neben den antitoxischen, auch bakterizide und bakteriolytische Wirkungen erzielen würden. Dies erschien uns um so erwünschter, als wir gegen die schrankenlose Vermehrung der Gasbranderreger in der Wunde und ihrer Umgebung zu wirken hofften, die wir nicht als gleichgültig

No.	Name	Diagnose	R. Titer + 16000 Kan.-Ser. 3746	M. Oe. Titer ± 16000 Kan.-Ser. 3747	F. Titer ± 5120 Kan.-Ser. 3748	R. Titer + 1280 Rauschbrandser. Höchst	M. Oe. Titer + 320 Kan.-Ser. 4563	F. Titer + 1040 Kan.-Ser. 2466	Normal Kan.-Ser. Kontrolle	Beweglichkeit	R. = Typ. Rauschbrand M. Oe. = Malignes Oedem F. = Fränkel B. e. = Bacillus emphysematosus Bemerkungen
3746	Haas	Rauschbrand	+ 16000	0	± 20	+ 320	0	± 80	± 20	+	Stämme von Pfeiffer u.
3746	Thieme	mal. Oedem	± 160	± 16000	+ 10240	0	± 80	0	0	+	Bessau; bei allen 3
3748	Merkel	Gasbr. Fränkel	± 40	± 640	± 5120	+ 1280	0	± 1280	0	+	Geißeln nachgewiesen
2259	Reichert	Gasphlegmone	0	± 1280	± 640	0	0	+ 160	0	+	Geißeln +
2066	Imperiali	Tetanus	0	0	0	+ 2560	± 1280	+ 2560	0	.	Gasbazillen aus der Wunde
2295	Kindervater	Gasempyem	± 80	0	± 20	± 2560	± 1280	+ 2560	0	.	von Eugen Fränkel als B. e. anerkannt
4563	Gehring	mal. Oedem	± 40	+ 80	± 80	0	+ 320	± 80	0	+	hochvirulent u. hochtoxisch
2466	Schnaparell	Gasphlegmone	± 80	± 160	+ 80	0	+ 320	± 10240	0	+	von Pfeiffer u. Bessau als B. e. bezeichnet, Geißeln +
4440	Deuteler	Bronzephlegm.	+ 80	± 160	+ 640	+ 80	± 640	+ 320	0	+	
3298	Sulitze	Gasphlegmone	± 80	+ 40	0	0	0	± 160	± 160	+	
St. Rauschbrand, Berlin			+ 160	++ 2560	+ 2560	+ 1280	+ 160	± 5120	+ 80	+	
St. Freiburg		Gasphlegmone	+ 160	++ 40	0	0	± 1280	+ 40	0	+	
3374	Pflüger	Gasphlegmone	0	+ 40	0	0	0	+ 160	0	+	
1301	Erde		± 320	+ 160	+ 160	? 2560	? 2560	+ 160 (? 2560)	Neigt zur Spontanverkl.		
944	Brombauer	Gasphlegmone	+ 160	++ 2560	± 2560	+ 320	0	0	0	+	
3410	Dams	Gasbrand	+ 40	+ 40	0	0	0	± 40	0	+	
3733	Dapuis	Gasbrand	+ 640	++ 2560	+ 2560	0	± 160	0	+ 40	.	Fall v. Dr. Kittsteiner
3793	Fischer	Gasphlegmone	± 80	++ 2560	+ 1280	± 160	± 160	± 40	0	.	aus Wundeiter gezüchtet
3352	Patsch	Schaumorgane	± 2560	+ 2560	+ 2560	0	++ 1280	0	+ 160	+	
1154	Zeller	Gasphlegmone	± 20	+ 80	0	0	0	+ 40	0	+	
3956	Westphal	Verletz. n. Gas?	± 320	+ 320	± 640	+ 2560	± 40	± 160	0	.	Gasbazillen a. d. Wunde
2256	Kuttner	Gasphlegmone	+ 160	± 160	+ 160	+ 2560	0	0	0	+	
2128	Kanfmann	Gasgangrun	0	+ 320	± 160	+ 2560	+ 80	+ 40	0	+	Stamm Colmar
2983	Goetschel	Gasphlegmone	0	0	± 320	± 2560	0	++ 80	0	+	von Pfeiffer u. Bessau als Pseudoödembazillus bezeichnet
3583	Meyer	Gasphlegmone	0	0	+ 40	0	0	0	0	—	
3436	Grosser	Gasphlegmone	+ 20	0	± 20	± 20	0	0	0	+	
5691	Kühnle	Gasphlegmone	± 80	± 80	++ 80	± 160	+ 80	± 320	+ 80	—	
4593	St. Verdun	Gasphlegmone	++ 40	+± 20	± 40	++ 320	+ 40	++ 80	0	+	Stämme v. Klose, Gei-
6615	K. I.		+ 80	± 80	± 80	± 160	± 40	± 160	± 40	+	ßeln nachgewiesen

für den Krankheitsverlauf ansehen konnten. Daß ein praktischer Erfolg auf diesem Wege rasch erzielt werden konnte, beweisen die von uns mitgeteilten Protokolle über Schutzversuche mit Pferdeserum beim Meerschweinchen. Schwierigkeiten hatten wir bei der Herstellung von polyvalenten Seris, die wir unter Verwendung von anfangs 2, später 5 verschiedenartigen Stammtypen vom Pferde gewannen. Es gelang Ruppel und Joseph durch geeignete Auswahl der serologisch im Schutzversuch differenzierten Stämme, diese Schwierigkeiten rasch zu überwinden[1]). Von vornherein (Herbst 1915) haben wir das Serum therapeutisch beim Pferde mit Erfolg angewendet, wenn das infolge der Impfung entstehende lokale Oedem einen bedenklichen Umfang anzunehmen drohte. Schon im Winter 1915/16 wurden in unserem Abschnitt Patienten mit infektionsverdächtigen Wunden prophylaktisch mit unserem Serum gespritzt. Es wurden etwa 150 Serumdosen verausgabt. Nur von 14 Fällen konnte ich etwas über den weiteren Verlauf erfahren. Eine Erkrankung an Gasbrand kam bei ihnen nicht vor, irgendeine Schädigung durch das Serum wurde nicht beobachtet. In 2 Fällen wurde außerdem, soweit uns dies mitgeteilt ist, damals bei ausgebrochenem Gasödem neben den chirurgischen Eingriffen therapeutisch gespritzt (Januar und Dezember 1916). Die Patienten genasen ohne Amputation. In einem weiteren Falle wurde bei einer Sekundärnaht nach Exartikulation des linken Oberarmes wegen Gasbrandes prophylaktisch unser Serum gespritzt. Ueber erfolgreiche therapeutische Versuche mit dem antiinfektiösen Höchster-Serum beim Tier berichtet kürzlich Kolle, der auch die Anwendung beim Menschen empfiehlt. In seinen ersten Arbeiten hatte Klose berichtet, daß es ihm gelungen sei, ein Toxin aus Kulturen des Fränkelschen Bazillus zu gewinnen, gegen das er immunisieren konnte. Dies ist Ficker bei echten Fränkel-Stämmen nicht gelungen, dagegen berichtet er über die Darstellung eines Toxins aus Kulturen des malignen Oedems und von 2 Stämmen vom Typus „Rauschbrand“ und „Putrificus“ der K. W. A. und über erfolgreiche Schutzversuche mit antitoxischen Seris. Die verwendeten Stämme dürften unseren Gasbranderregern entsprechen. Auch bei Ficker zeigte es sich, daß durch Berkefeld-Filter ein großer Teil der Toxine zurückgehalten wurde, und erst durch Anwendnng von neuen Filterarten (S-Filter, Membran-Filter von Szigmondy) eine gute und gleichmäßige Toxingewinnung zur Herstellung antitoxischer Sera ermöglicht wurde. Diese Toxine wurden duch Erhitzen auf 70° zerstört. Erwähnt sei, daß Klose neuerdings von seinen K. I.-Stämmen ein thermolabiles Toxin gewinnen und dagegen immunisieren konnte. v. Wassermann berichtet neuerdings, daß aus der ganzen Gruppe sicher 2, höchstens 3 verschiedene Toxine und antitoxische Sera zu gewinnen seien, wodurch das Problem der Herstellung eines praktisch wirksamen Serums wesentlich vereinfacht würde. Alle diese Befunde machen es begreiflich, daß wir bei unseren, schon etwa 2 Jahre zurückliegenden Versuchen, angesichts der bestehenden Schwierigeiten, bei der Serumgewinnung auch nach anderen Wegen suchten. Wie es Wassermann und Pfeiffer jetzt für die echten Fränkel-Stämme annehmen, glauben wir, daß ein Teil der Giftwirkung nicht auf eigentliche Toxine, sondern auf die Giftwirkung des zerstörten Körpergewebes zurückzuführen sei. Wir unter-

1) Das nach diesen Grundsätzen hergestellte, antiinfektiöse Serum der Höchster Farbwerke hat sich auch nach den Untersuchungen von Pfeiffer und Bessau als polyvalent für die beweglichen Typen herausgestellt.

suchten deshalb Kulturen und beimpfte Muskulatur von Versuchstieren chemisch zum Nachweis giftiger Stoffwechselprodukte, unter Anleitung von Straub. Während uns der Nachweis giftiger Amine mißglückte, konnten wir aus beimpftem Muskel giftige Lipoide durch Extraktion im Soxhlet-Apparate ausäthern, doch führte die Kontrolle aus unbeimpfter Muskulatur bei intraperitonealer Einspritzung in gleichen Dosen beim Meerschweinchen zum Tode. Unsere, mit Unterstützung der Cassella-Farbwerke ausgeführten, chemotherapeutischen Versuche standen in den ersten Anfängen, als wir vor 1 Jahre aus äußeren Gründen gezwungen wurden, die Fortführung unserer Arbeiten über Gasbrand aufzugeben. Wir sahen mit Farbstoffen, wie Methylenblau, eine deutlich bakterientötende Wirkung in der Verdünnung 1:600 im Reagenzglasversuche. Weit stärkere, abtötende Wirkung hatten Trypanfarbstoffe, insbesondere Trypaflavin, das in Verdünnungen von 1:6000—1:50000 die Gasbrandkulturen abtötete. Seine Wirkung kommt also derjenigen der Morgenrothschen Chininderivate ungefähr gleich.

Fassen wir die Ergebnisse unserer, vor 1 Jahr abgeschlossenen Untersuchungen über Gasödem zusammen, die sich auf den Zeitraum vom März 1915 bis Januar 1917 erstrecken, so kommen wir zu folgenden Schlüssen:

1) Bei den von uns beobachteten Gasödemfällen (Gasbrand, malignes Oedem und Mischformen) wurden in der 1. Untersuchungsreihe stets, im Jahre 1916 in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bewegliche, streng anaërobe Stäbchen als Erreger festgestellt. Diese erwiesen sich mit den von anderer Seite als Erreger angesprochenen Anaërobiern, insbesondere mit den beweglichen Stämmen von Pfeiffer und Klose, in morphologischer und kultureller Hinsicht als identisch oder nahe verwandt. Bei einer kleineren Anzahl von Stämmen konnte bisher der Nachweis der Beweglichkeit nicht erbracht werden, sodaß es sich bei diesen wohl um den Fränkelschen Bacillus emphysematosus handlte.

2) Die Variabilität der beweglichen Erreger in morphologischer und kultureller Hinsicht und ihr Anpassungsvermögen an den Nährboden, sowie ihre schwankende Virulenz im Tierversuch erschweren eine auf diesem Merkmale beruhende Einteilung. Auch die Agglutination gibt keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine solche, so daß auch einwandfreie Untersuchung nicht vor irrtümlicher Arteinteilung schützt. Auf der anderen Seite kann sie die Veranlassung für den vielfach erhobenen Vorwurf sein, daß manche Autoren nicht mit Reinkulturen gearbeitet hätten. Nach Angabe anderer Autoren (Legros, Ruppel und Joseph v. Wassermann) gelingt eine einwandfreie Arteinteilung nur durch Darstellung der Toxine und den Schutzversuch mit spezifischen, antitoxischen Seris beim Tier.

3) Die Erreger entstammen dem von Mensch und Tier verschmutzten Erdboden und gelangen bei Verletzungen mit Uniformfetzen, Geschoßteilen usw. in die Tiefe der Wunde. Zum Zustandekommen der Infektion scheint die Schaffung anaërober Verhältnisse (Nekrobiose des

Gewebes, lokale oder allgemeine Anämie, Mischinfektionen usw.) ein wichtiger prädisponierender Faktor zu sein. Die Bakterien vermehren sich im wesentlichen in der Wunde und ihrer Umgebung, besonders in den Interstitien der Muskulatur. Das Bild der schweren, allgemeinen Infektion und der Tod werden durch Giftwirkungen verursacht.

4) Es gelang, die Giftwirkung aus Reinkulturen durch den Tierversuch und den hämolytischen Reagenzglasversuch auch im sterilen Kulturfiltrat nachzuweisen. Doch war das Gift gegenüber den Vollkulturen stark abgeschwächt.

5) Durch Immunisierung mit Vollkulturen konnte vom Pferde ein antiinfektiöses Serum gewonnen werden, das Meerschweinchen vor der vielfach tödlichen Kulturdosis vollkommen schützte, beim Pferde die ausgebrochene Erkrankung lokalisierte und zur Heilung brachte, und in einer kleineren Anzahl von Fällen prophylaktisch und therapeutisch beim Menschen ohne Nachteil und mit Erfolg angewendet wurde. Das Serum wurde erst mono-, dann divalent und polyvalent hergestellt und war zugleich antitoxisch und antibakteriell.

6) Die Darstellung besonders giftiger Stoffwechselprodukte aus dem beimpften Muskel gelang bis jetzt nicht. Lipoide, die bei intraperitonealer Anwendung für Meerschweinchen tödlich waren, ließen sich aus beimpftem und unbeimpftem Muskel gleich stark gewinnen. In zuckerhaltigen Kulturen wurde die Bildung von Kohlenwasserstoffen und Buttersäure, in eiweißhaltigen Kulturen die von Schwefelwasserstoff regelmäßig, aber quantitativ verschieden stark, festgestellt. Bei chemotherapeutischen Versuchen mit Farbstoffen tötete im Reagenzglasversuch besonders das Trypaflavin in starker Verdünnung (1:50000) die Gasbazillen ab.

(G. C.)

Experimentelle Untersuchungen bezüglich der Pathogenese der Rezidive des Rückfallfiebers.

[Aus dem Reservespital „Pasteur" der Franz-Josefs-Universitätsklinik in Klausenburg.]

Von Prof. Dr. **Nikolaus Jancsó**.

Levaditi hat seine Hypothese bezüglich der Pathogenese der Rezidive des Rückfallfiebers auf Grund von Tierversuchen aufgestellt. Die Pathogenese der bei Protozoenkrankheiten im allgemeinen auftretenden Rezidive findet durch diese Hypothese Levaditis ihre Erklärung.

Es war nun von Interesse, ob wohl an menschlichen Recurrenskranken vorgenommene Untersuchungen diese Hypothese Levaditis bestätigen würden? Die Frage zu entscheiden, benützten wir die günstige

Tabelle
Daten, bezüglich der bei bosnischen

Zahl	Name	Alter	Aufnahmetermin	Zahl der Anfälle	1. Anfall	Temperatur	Blutuntersuchung	2. Anfall
1	N. V.	56	26. I.	?	22. I.—26. I.	40,8°—40,6°	27. I. —	28. I.—17. II.?
2	D. D.	25	6. II.	2	3. II.— 8. II.	39,2°—40,4°	8. II. +	16. II.—19. II.
3	T. V.	40	10. II.	3	7. II.—14. II.	38,1°—40,8°	10. II. +	23. II.—27. II.
4	T. G.	20	18. II.	2	16. II.—20. II.	39,0°—40,2°	20. II. +	1. III.—4. III.
5	Szt. N.	32	12. II.	2	8. II.—13. II.	39,2°—40,0°	13. II. +	17. II.—23. II.
6	D. Gy.	70	17. II.	2	11. II.—18. II.	37,8°—39,8°	18. II. +	28. II.— 5. III.
7	G. J.	44	16. I.	3	?	?	?	—18. I.
8	N. R.	18	9. II.	2	5. II.— 9. II.	39,6°—40,5°	9. II. +	18. II.—22. II.
9	M. R.	19	13. I.	4	12. II.—15. I.	39,7°—40,6°	13. I. +	24. I.—28. I.

Gelegenheit, als infolge der Kriegsereignisse Recurrenspatienten unter unsere Beobachtung gelangten.

Ueber unsere Untersuchungen, die wir zu diesem Zweck an Recurrenspatienten anstellten, möchten wir nun folgendes berichten:

Unsere an bosnischen Recurrenskranken angestellten Versuche.

Nachdem sich uns Gelegenheit geboten, Untersuchungen dieser Art an Recurrenskranken anzustellen, vermochten wir die in dieser Richtung eingeleiteten Laboratoriumsversuche unter um so günstigeren Umständen zu unternehmen, als wir Gelegenheit hatten, eine aus einem einzigen Falle hervorgehende Endemie zu beobachten. So konnten wir unsere Untersuchungen sozusagen mit der Genauigkeit eines Laboratoriumsversuches ausführen.

Das Recurrensfieber kommt in Klausenburg überhaupt nicht vor. Am 8. Nov. 1914 wurden in die „Fellegvár“ genannte Festung von Klausenburg im ganzen 200 bosnische Häftlinge aus Dolna-Tusla eingeliefert, die man nach dem Mord von Sarajewo aus Bosnien und der Herzegowina als verdächtige Elemente in Dolna-Tusla konzentriert hatte. Dort befanden sie sich in großem Schmutz zu 70—80 zusammengedrängt in einem Zimmer und verlausten dort stark. Die verschiedensten Krankheiten kamen unter ihnen vor; viele von ihnen starben, ohne daß man wußte, an welcher Krankheit. Von hier wurden sie am 8. Nov. in die Fellegfestung nach Klausenburg gebracht, wo sie in einem besonderen Gebäude, gänzlich abgesondert von den übrigen Gefangenen, in mehreren Zimmern untergebracht wurden. In der ganzen Fellegfestung waren übrigens weder Russen noch Serben interniert.

Auch hier konnten sie noch eine Zeitlang wegen Mangels an Wäsche und Kleidungsstücken nicht entsprechend gereinigt werden. Gleich nach ihrerer Ankunft starb aus ihrer Mitte am 15. Nov. ein älterer Mann; die außerhalb bewerkstelligte Obduktion ergab als Grund krupöse Pneumonie.

Am 19. langte ein neuer Transport von Häftlingen an, nämlich 40 Bosniaken aus Sarajewo. Von diesen wurden 25 abgesondert in einem Zimmer untergebracht, 3 in Einzelzellen eingeschlossen, der Rest in die übrigen Zimmer verteilt. Mit Ausnahme eines Zimmers münden die übrigen 4 Zimmer in einen gemeinsamen, großen Raum, worin sich die Küche befindet, auch werden hier die Krankenuntersuchungen vorgenommen. Sämtliche Kranke ergehen sich gemeinsam während der dafür festgesetzten Zeit in dem weiten Hofe.

Am 29. Dez. wurden in die Klinik auf einmal 5 Recurrenskranke eingeliefert, die alle zwischen dem 24. und 27. Dez. in demselben Zimmer erkrankt waren. Am

I

Recurrenskranken beobachteten Anfälle.

Temperatur	Blutuntersuchung	3. Anfall	Temperatur	Blutuntersuchung	4. Anfall	Temperatur	Blutuntersuchung
38,5°—39.5°	17. II. +						
38,5°—40,1°	16. II. +						
39,4°—40,5°	24. II. +	4. III.—5. III.	38,7°	4. III.—			
38,4°—40,1°	2. III. +						
38,8°—40,0°	22. II. +	23. II. 0,4 Neo-					
	23. II. +	salvarsan					
36,8°—39,8°	28. II. +						
	16. I. +	2. II.—3. II.	39,2°	3. II.—			
—41,0°	18. I. —						
36,5°—40,0°	18. II. +						
39,4°—41,2°	23. I. —	4. II.—5. II.	39,4°	4. II.—	9. II.—10. II.	38,4°	10. II.—
	25. I. +			5. II.—			
	26. I. +						
	28. I. +						

7. Jan. 1915 erschienen 3 frische Kranke aus ebendemselben Zimmer, die zwischen dem 1. und 5. erkrankt waren.

Hierauf begaben wir uns am 12. Jan. zu den Häftlingen auf die Fellegvár-Festung und untersuchten sie. In dem Zimmer, aus dem die Kranken in die Klinik gebracht worden waren, finden wir 11 neuerdings Erkrankte, welche alle zwischen dem 6. und 8. erkrankt waren.

Da wir an den Gefangenen viele Kleider- und Kopfläuse, sowie viele Kleiderläuse in ihrer Bettwäsche und Decken fanden, nahmen wir mit Hilfe des Gefangenenaufsehers eine gründliche Entlausung der Verhafteten, sowie ihrer Kleider und Bettwäsche vor. Es gelang dies allerdings erst nach und nach durchzuführen, da die Verhafteten keine Leibwäsche und Kleider besaßen.

Während diese Entlausung durchgeführt wurde, ereigneten sich zwischen dem 13. und 15. Jan. noch neue Fälle, indem in demselben Zimmer noch weitere 6 Personen an Recurrens erkrankten. Deshalb wurde am 16. Jan. dieses Zimmer geleert, sämtliche Insassen, 16 an Zahl, wurden auf die Klinik gebracht, wo sie gründlichst entlaust und unter strenge Beobachtung genommen wurden. Von diesen erkrankten noch 10 auf der Klinik an Recurrens, der letzte 12 Tage nach seiner Ankunft und Entlausung im Krankenhause.

Die mittels Dampfdesinfektors vorgenommene Entlausung hatte der Gefangenenaufseher ziemlich gründlich ausgeführt, denn bei den darauf in unsere Klinik gebrachten Verhafteten fanden wir entweder gar keine, oder nur hier und da vereinzelte Läuse. Jeder in der darauf folgenden Zeit erkrankte Häftling wurde sofort in unser Krankenhaus eingeliefert. Es kamen indes unter ihnen keine angehäuften Recurrenserkrankungen mehr vor.

Am 21. Jan. erkrankte einer aus der Gruppe, die am 19. Dez. aus Sarajewo gekommen war, und abgesondert zu 25 in einem anderen Zimmer war. Weiterhin erkrankte ebenfalls an Recurrens einen von den in Einzelzellen eingeschlossenen Häftlingen.

Am 2. Febr. griff die Infektion in das andere Zimmer über, von dem bis zum 11. der Reihe nach 4 Insassen erkrankten.

Der letzte Recurrensfall ereignete sich am 17. Febr., ein weiterer Fall kam bis zu ihrer Abreise aus Klausenburg, welche am 25. März erfolgte, nicht vor.

Unter den 240 Häftlingen erkrankten demnach in Klausenburg in der Zeit vom 24. Dez. 1914 bis 17. Febr. 1915 45 an Rekurrenzfieber.

I. Versuche über aktive Immunisierung.

1) Die erste Frage, welche wir zu entscheiden hatten, war, ob es uns wohl gelingen würde, irgendein uns zur Verfügung stehendes Versuchstier durch direkte Impfung mit Spironemen unserer bosnischen Rekurrenspatienten zu infizieren. (Siehe Tabelle I und II.)

Tabelle II.

	Datum	1	2	3	4	5	6	7
Intraperitoneale Injektion mit	26. I.	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	.	.	.
Blut, das N. V. am 5. Tag	27.	+++	+++	+++	—	.	.	.
nach seinem 1. Anfall ent-	28.	+++	+++	+++	—	.	.	.
nommen	29.	—	—	—	—	.	.	.
	30.	—	—	—	—	.	.	.
	31.	—	—	—	+	.	.	.
	1. II.							
	2.							
	3.							
	4.							
	5.							
	6.							
Intraperitoneale Injektion mit	7.	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	.	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm
Blut von D. D. am 5. Tag	8.	—	—	—	.	+++	+++	+++
nach dem 1. Anfall	9.	—	—	—	.	+++	+++	+++
	10.	—	—	—	.	—	—	—
	11.	—	—	—	.	—	—	—
	12.	—	—	—	.	.	.	.
	13.							
	14.							
	15.							
	16.							
Intraperitonaele Injektion mit	17.	0,3 ccm	0,5 ccm	.	.	0,5 ccm	0,5 ccm	.
Blut von D. D. am 2. Tag	18.	+	+	—	.	—	+	—
nach dem 1. Rezidiv	19.	++	+	—	.	+	+	—
Intraperitonaele Injektion mit	20.	—	—	0,5 ccm	.	—	—	0,5 ccm
Blut von T. G. am 5. Tag	21.	—	—	—	.	—	—	—
nach dem 1. Anfall	22.	—	—	—	.	—	—	—
	23.	.	.	—	.	.	.	—
	24.	.	.	—	.	.	.	—
Intraperitoneale Injektion mit	25.	0,5 ccm	0,5 ccm	.	.	0,5 ccm	.	0,5 ccm
Blut von T. V. am 3. Tag	26.	—	—	.	.	—	.	—
nach dem 1. Rezidiv	27.	—	—	.	.	—	.	++
	28.	—	—	.	.	—	.	+
	1. III.	—	—	.	.	—	.	—
	2.	—	—	.	.	—	.	—
	3.							

Zu diesem Zwecke impften wir am 26. Jan. 4 weiße Mäuse (1, 2, 3, 4) in die Bauchhöhle mit je 0,5, 2 Meerschweinchen mit 1, resp. 2 ccm von der Armvene des N. V. entnommenen Blutes, der sich am 5. Tage seines Anfalles befand. Die Blutentnahme erfolgte nachmittags; am nächsten Morgen war Pat. schon fieberfrei.

Ergebnis: Bei 3 weißen Mäusen (1, 2, 3,) kommt die Infektion zustande; schon nach 24 Stunden sind im Blute ihrer Schwänze viele, sich lebhaft bewegende Spironemen zu finden; bei einer (4) findet keine Infektion statt. Bei den ersteren ist die Spironemenzahl im Blut der Schwänze am folgenden Tage noch gestiegen, bei letzterem war auch diesmal nichts zu finden. 3 Tage nach der Infektion können bei keiner mehr Spironemen gefunden werden; No. 4 verschied am 5. Tage.

In dem Blute der Ohren der beiden Meerschweinchen waren keine Spironemen zu finden.

2) Denselben 3 Mäusen (1, 2, 3), welche wir am 26. Jan. mit je 0,5 ccm Blut von N. V., der sich am 5. Tage seines Anfalles befand, geimpft hatten, injizierten wir am 7. Febr. abermals je 0,5 ccm Blut von D. D., der sich am 7. Tage des 1. Anfalles befand, in die Bauchhöhle (der Anfall dauerte 6 Tage, 32 Stunden nach der Blutentnahme wurde Pat. fieberfrei).

Ergebnis: Keine der weißen Mäuse weist in den folgenden Tagen in ihrem Blute Spironemen auf; alle 3 Mäuse erwiesen sich demnach immun gegen die Wiederimpfung mit Spironemen des 1. Anfalles.

3) Am 17. Febr. impften wir 2 (1, 2) der vorherigen Mäuse mit dem Blute des sich am 2. Tage seines 1. Rezidivs befindenden D. D. in die Bauchhöhle (diese Rezidive dauerten 4 Tage), die eine mit 0,3, die andere mit 0,5 ccm. Die 3. blieb ungeimpft, damit wir durch die Untersuchung ein etwaiges Rezidiv der 1. Impfungen ausschließen konnten.

Ergebnis: Im Blute beider Mäuse (1, 2) konnten schon am folgenden Tage Spironemen gefunden werden; indessen ist bei beiden Mäusen diesmal eine ausgesprochen leichtere Infektion, als nach unserer ersten Impfung, zustande gekommen: die Zahl der Spironemen ist während des Verlaufs der ganzen Infektion bedeutend geringer.

4) Zum Beweise, daß das Ergebnis unserer obengenannten Versuche nicht dadurch zustande gekommen ist, daß nach 22 Tagen die durch aktive Infektion mit Hilfe von spironemenhaltigem Blut erzeugte Immunität erloschen, und so die Mäuse wieder infizierbar waren (1, 2), impften wir am 20. Febr. die im vorigen Versuch als Kontrolltier benützte Maus (3) mit 0,5 ccm Blut, das wir dem, am 5. Tage seines 1. Anfalles sich befindenden T. G. entnommen hatten (der Anfall dauerte 6 Tage).

Ergebnis: Eine Infektion kommt nicht zustande. Es erlangen also die mit Spironemen des 1. Anfalles in die Bauchhöhle geimpften Mäuse bloß eine Immunität gegen Spironemen des 1. Anfalles; hingegen verleiht ihnen diese Impfung keine Immunität gegen die Spironemen des 1. Rezidivs.

5) Denselben beiden Mäusen (1, 2) injizierten wir am 25. Febr. intraperitoneal je 0,5 ccm Blut, das dem Pat. T. V. am 3. Tage seines 1. Rezidivs entnommen worden war. (Der Anfall dauerte 5 Tage, 34 Stunden nach der Blutentnahme Pseudokrisis.)

Ergebnis: Infektion kommt bei keiner zustande.

6) Zur Wiederholung unserer Versuche 1—5 impften wir am 7. Febr. 3 weitere Mäuse (5, 6, 7) mit je 0,5 ccm Blut, das von D. D. am 5. Tage seines 1. Anfalles stammte. (Der Anfall dauerte 6 Tage, 32 Stunden nach der Blutentnahme war Pat. fieberfrei.)

Ergebnis: Bei allen 3 Mäusen stellte sich die Infektion schon am folgenden Tage mit sehr zahlreichen Spironemen im Schwanzblut ein. Am 3. Tage nach der Injektion sind im Blute keine Spironemen mehr zu finden.

Am 17. Febr. impften wir 2 (5, 6) von diesen 3 Mäusen mit 0,3—0,5 ccm Blut des sich am 2. Tage seines 1. Rezidivs befindenden D. D. (Das Rezidiv dauerte 4 Tage.) Die 3. Maus (7) diente zur Kontrolle.

Ergebnis: Bei den 2 ersten Mäusen (5, 6) ist eine Infektion zustande gekommen, bei dem Kontrolltier (7) sind keine Spironemen zu finden. Es kann demnach nicht von einem spontan bei den Mäusen eingetretenen Rezidiv die Rede sein.

Die zur Kontrolle dienende 7. Maus impften wir am 20. Febr. intraperitoneal mit 0,5 ccm Blut, das T. G. am 5. Tage seines Anfalles entnommen worden war. (Der Anfall dauerte 6 Tage.)

Ergebnis: Infektion kommt nicht zustande.

Indessen erreichten wir die Infektion durch Einimpfung von 0,5 ccm Blut des T. V. am 25. Febr., der sich am 5. Tage seines Rezidivs befand (das Rezidiv dauerte 5 Tage, 34 Stunden nach Blutentnahme Pseudokrisis). Im Gegensatz hierzu infizierte sich die am 17. Febr. mit dem Blute des im Stadium des 1. Rezidivs befindlichen D. D. mit positivem Erfolg geimpfte Maus (5) nicht, nachdem wir sie nun ebenfalls mit dem von T. V., also vom 3. Tage des 1. Rezidivs stammenden Blute impften.

Diese Versuche zeigen: Bei dem mit 0,5 ccm Blut, das wir unseren recurrenskranken Bosniaken während ihres 1. Anfalles entnommen hatten, in die Bauchhöhle geimpften weißen Mäusen kam sozusagen in jedem Falle die Infektion zustande. Diese Infektion heilte nach 2-tägigem Bestand spontan aus; nach ihr stellte sich Immunität ein. Die durch Infektion mit Spironemen des 1. Anfalles erworbene Immunität bezieht sich bloß auf die den 1. Anfall auslösenden Spironemen. Gegen die Impfung mit Spironemen des 1. Rezidivs erweisen sich diese Mäuse nicht als immun.

Die im Blute Recurrenskranker während des 1. Rezidivs zu findenden Spironemen zeigen demnach durch Tierversuche nachweisbare andere biologische Eigenschaften, als die den 1. Anfall verursachenden Spironemen.

Nach Infektion mit den Spironemen des 1. Rezidivs hatten unsere

Versuchsmäuse auch gegenüber den das 1. Rezidiv hervorbringenden Spironemen Immunität erworben.

II. Versuche über passive Immunisierung.

Nachdem wir durch unsere vorhergehenden Versuche bewiesen hatten, daß eine Infektiou bei unseren Mäusen regelmäßig zustande kommt, sobald sie mit 0,5 ccm spironemenhaltigem Blut recurrenskranker Bosniaken in die Bauchhöhle geimpft werden, leiteten wir nunmehr Versuche ein, die zeigen sollten, ob sich mit Hilfe von Tierversuchen in dem Blutserum unserer Recurrenspatienten Immunstoffe nachweisen ließen, und in welchem Verhältnis diese zu den einzelnen Anfällen ständen. (Siehe Tabelle III.)

7) Am 17. Febr. nahmen wir von N. R., am 8. Tage des auf den 1. Anfall gefolgten fieberfreien Intervalls (der Anfall dauerte 5 Tage) Blut, zentrifugierten es sogleich und impften mit 0,3 ccm des Serums 1 weiße Maus (14) in die Bauchhöhle, 2 weitere (13, 15) mit 0,2 ccm. Andererseits injizierten wir einer anderen weißen Maus (16) 0,3 ccm Blutserum, das wir M. R. am 7. Tage seines 3. Rezidivs entnommen hatten (das 3. Rezidiv des N. R. dauerte kaum 2 Tage), im Blute des Patienten waren keine Spironemen zu finden.

Allen 4 Mäusen injizierten wir, zusammengemengt mit diesen Blutseris, auch je 0,5 ccm Blut, welches wir D. D. am 2. Tage seines 1. Rezidivs entnommen hatten. (Das Rezidiv dauerte 4 Tage.)

Ergebnis: Die ersten 3 Mäuse (13, 14, 15) wurden infiziert, die 4. (16) indes blieb infektionsfrei. In dem Blute der injizierten Mäuse sind verhältnismäßig wenige Spironemen zu finden.

8) Am 10. Febr. impften wir 2 weiße Mäuse (9, 10) mit 0,1 und 0,2 ccm von G. J. frisch entnommenem Blutserum, Pat. befindet sich am 7. Tage nach seinem 2. Rezidiv (welches ein heftiger, 1-tägiger Anfall war), und injizierten mit diesem Blutserum vermengt auch je 0,5 ccm Blut, das von T. V. am 4. Tage seines 1. Anfalles stammt. (Dieser Anfall dauerte 8 Tage, am 7. eine Pseudokrisis.)

Zur Kontrolle diente eine weiße Maus (8), die nur 0,5 ccm vom Blute des T. V. in die Bauchhöhle injiziert bekommen hatte, und 2 weitere Mäuse (11, 12), die nebst den je 0,5 ccm von T. V. stammendem Blut mit 0,2 ccm resp. 0,5 ccm normalen Menschenblutserums geimpft worden waren.

Ergebnis: Von den 3 Kontrolltieren erkrankten 2 (8, 11) mit zahlreichen Spironemen im Blute; die 3. (12) ging am nächsten Tage zugrunde, während bei den Mäusen 9 und 10, die eine mit Blutserum von G. J. kombinierte Injektion erhalten hatten, keine Infektion zustande kam.

Diese Versuche zeigen: Im Blutserum unserer Bosniaken waren nach Ueberstehen des 1. Recurrensanfalles mit Hilfe von Tierversuchen Immunkörper nachweisbar, die in einer Menge von 0,1—0,3 ccm bei kombinierter, intraperitonealer Impfung imstande waren, weiße Mäuse gegen die infizierende Wirkung von 0,5 ccm Spironemen des 1. Recurrensanfalles enthaltenden Blutes zu schützen.

Indessen konnte bei gleicher Versuchsanordnung dieselbe Menge Blutserum des auf den 1. Anfall folgenden Intervalls keine Schutzwirkung gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs ausüben.

Es gelang uns bei unseren Versuchen indessen, unsere Mäuse gegen die nach Impfung mit Spironemen des 1. Rezidivs zu erwartende Infektion zu schützen, indem wir die Injektionen mit einem Blutserum kombinierten, das von Patienten, die ihr 1. Rezidiv schon überstanden hatten, stammte.

Im Blutserum unserer recurrenskranker Bosniaken waren demnach Schutzstoffe gegenüber den Recurrensspironemen nachweisbar. Diese Schutzstoffe unterschieden sich vor und nach dem 1. Rezidiv dadurch voneinander, daß bei unseren Immunisierungsversuchen das nach dem

Tabelle III.

		Intraperitoneale Injektion mit Blut von T. V. am 4. Tage nach dem 1. Anfall							Intraperitoneale Injektion mit Blut von D. D. am 2. Tage nach seinem 1. Rezidiv	Intraperitoneale Injektion mit Blut von D. D. am 3. Tage nach seinem 1. Rezidiv		Intraperitoneale Injektion mit Blut von T. G. am 5. Tage nach dem 1. Anfall					Intraperitoneale Injektion mit Blut von T. V am 4. Tage nach seinem 1. Rezidiv			Intraperitoneale Injektion mit Blut von D. J. am 2. Tage nach seinem 1. Rezidiv						
		II. 10.	11.	12.	13.	14	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	23.	24.	25	26.	27.	28.	III. 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
	8	0,5 ccm	+++	+++						0,5 ccm	+			—						0,5 ccm	—	—	—		—	
Von dem Blutserum, das dem G J. 7 Tage nach seinem 2. Rezidiv entnommen	9	0,5 ccm 0,2 ccm	—	—						0,5 ccm	—			—			0,5 ccm	++	+	—						
Von dem Blutserum, das dem G. J. 7 Tage nach seinem 2. Rezidiv entnommen	10	0,5 ccm 0,1 ccm	—	—						0,5 ccm	++			—			0,5 ccm	+	—	—						
Von indifferentem Blutserum	11	0,5 ccm 0,2 ccm	+++	+++						0,5 ccm	++			—			0,5 ccm	—	—	—						
Von indifferentem Blutserum	12	0,5 ccm 0,5 ccm	†																							
Von dem Blutserum, das N. R. 8 Tage nach seinem 1. Anfall entnommen	13								0,5 ccm 0,2 ccm	+	++			—												
dgl.	14								0,5 ccm 0,3 ccm	++	++			—												
dgl.	15								0,5 ccm 0,2 ccm	+	+			—						0,5 ccm	+	++	++		—	
Von dem Blutserum, das M. R. 7 Tage nach seinem 3. Rezidiv entnommen	16								0,5 ccm 0,3 ccm	—	—	0,5 ccm	—	—	—					0,5 ccm	†					

1. Anfall entnommene Blutserum eine Schutzwirkung nur gegenüber den Spironemen des 1. Anfalles ausübte, während gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs diese Wirkung ausblieb. Indessen übte das Serum Recurrenskranker, die das 1. Rezidiv schon überstanden hatten, bei kombinierten Immunisierungsversuchen an Mäusen eine Schutzwirkung auch gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs aus.

9) Am 18. Febr. impften wir unsere Mäuse No. 8, 9, 10 und 11 mit je 0,5 ccm von D. D. stammendem Blut in die Bauchhöhle; der Betreffende befand sich am 3. Tage seines 1. Rezidivs (der Anfall dauerte 4 Tage).

Ergebnis: Bei No. 8, die als Kontrolltier gedient hatte und bloß mit 0,5 ccm Blut, das T. V. während seines 1. Anfalles entnommen worden war, geimpft wurde, kommt eine Infektion zustande mit verhältnismäßig wenigen Spironemen im Schwanzblute. No. 9 weist keine, 10 und 11 indessen eine starke Infektion auf.

10) Von diesen impften wir No. 9, 10 und 11 am 26. Febr. mit je 0,5 ccm von T. V. vom 4. Tage seines 1. Rezidivs stammendem Blut. (Das Rezidiv dauerte 5 Tage, am 4. Pseudokrisis.)

Ergebnis: Die Mäuse No. 9 und 10 wurden infiziert, und zwar sind bei 9 zahlreichere Spironemen zu finden, als bei No. 10, während bei Maus No. 11 keine Infektion zustande kommt.

Ebensowenig erkrankte Maus No. 8, nachdem wir sie am 1. März mit 0,5 ccm Blut, das wir D. J. am 2. Tage seines 1. Rezidivs entnommen hatten, intraperitoneal geimpft hatten.

Wie lassen sich diese, im ersten Augenblick auffallend erscheinenden Versuchsergebnisse erklären, die im Gegensatz zu den Ergebnissen stehen, die unsere mit von Menschen stammenden Spironemen an Mäusen angestellten aktiven Immunisierungsversuche ergaben?

Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, verhält sich Maus No. 8, bei der wir während dieser Versuchsreihe bloß aktive Immunisierung vorgenommen hatten, bei den Neuimpfungen ganz ebenso, wie wir das bei unseren aktiven Immunisierungsversuchen erfahren hatten, d. h., sie ist durch Spironemen des 1. Rezidivs Recurrenskranker infizierbar, doch gelingt bei Wiederholung die Infektion nicht mehr. Dasselbe Ergebnis erhalten wir bei Maus 11, die ebenfalls als Kontrolle gedient und eine Impfung von indifferentem menschlichen Blutserum zusammen mit Spironemen des 1. Recurrensanfalles eingeimpft bekommen hatte. Indessen war von den Mäusen 9 und 10, die eine kombinierte Injektion von Blutserum eines Kranken, der sich am 23. Tage nach seinem 1. Rezidiv befand, und Spironemen eines im 1. Anfall befindlichen Patienten erhalten, Maus No. 10, die von diesem Blutserum nur 0,1 ccm erhielt, am 18. Febr. mit Spironemen des 1. Rezidivs infizierbar, am 26. auch ein 2. Mal, sowie die andere (No. 9), die 0,2 ccm Schutzserum erhalten hatte.

Die Erklärung dieser auffallenden Ergebnisse finden wir im folgenden: Vor der Infektion durch 0,5 ccm Blut, das am 10. Febr. T. V. am 4. Tage seines 1. Anfalles entnommen war, wurden die Mäuse durch die gleichzeitige kombinierte Impfung mit 0,1—0,2 ccm Blutserum von G. J., der sich bereits in dem Zeitpunkt nach seinem 1. Rezidiv befand, geschützt. Die Immunität, die die beiden Mäuse durch diese Serumimpfung erworben hatten, war indessen bloß so gering, daß die mit der geringeren Dosis Blutserum geimpfte Maus (10) schon am 18. Febr., nachdem sie mit Blut von D. D., der sich am 3. Tage seines 1. Rezidivs befand, geimpft werden, sich wieder infizierte. Ja sogar die durch kombinierte Blutserumimpfung erworbene Immunität der Maus No. 9 nimmt bis zum 26. Febr. so sehr ab, daß sie nunmehr mit dem Stamm des Rezidivs von T. V. infizierbar ist.

Andererseits ist aus dieser Versuchsreihe weiterhin zu entnehmen, daß die kombinierten Impfungen die Entwickelung der aktiven Immunität nachträglich beeinflussen. Daher sehen wir, daß, obwohl bei Maus No. 9 als auch No. 10 am 18. Febr. eine Infektion nach Impfung mit dem 1. Rezidivstamm zustande gekommen war, sie dennoch am 26. Febr. aufs neue durch diesen Stamm infiziert werden konnten.

Die Richtigkeit dieser Erklärung zeigt auch die Fortsetzung unseres 8. Versuches:

Der Maus No. 16, welche wir am 17. Febr. mittels kombinierter Impfung mit 0,3 ccm Blutserum unseres Recurrenskranken M. R., der sich damals am 7. Tage nach seinem 3. Rezidiv befand, und 1,5 ccm Blut von D. D., das am 2. Tage seines 1. Rezidivs entnommen war, geimpft hatten, und bei der keine Infektion zustande gekommen war, injizierten wir am 20. Febr. nochmals 0,5 ccm Blut vom Recurrenskranken T. G. in die Bauchhöhle; derselbe befand sich am 5. Tage seines Anfalles (Anfall dauerte 6 Tage).

Ergebnis: Eine Infektion kommt nicht zustande.

Dieselbe Maus No. 16 als auch No. 15, die wir am 17. Febr. ebenfalls mit 0,5 ccm von D. D. stammendem Blut und 0,2 ccm Blutserum von M. R. kombiniert geimpft hatten, impften wir am 1. März mit 0,5 ccm dem Recurrenskranken D. J. am 2. Tage seines 1. Rezidivs entnommenen Blutes. (Dieses Rezidiv D. J.s dauerte 6 Tage.)

Ergebnis: Maus 16 geht zugrunde; bei Maus 15 kommt es zu einer Infektion mit verhältnismäßig wenig Spironemen im Blute und langsamerem Entwickelungsgang, indem die Spironemen erst nach 48 Stunden im Blute nachweisbar sind.

Die Entwickelung der Immunität war daher auch bei dieser Maus No. 15 durch die am 17. Febr. vorgenommene Impfung von 0,2 ccm Immunserum nachträglich beeinflußt, das Tier hatte gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs keine vollständige Immunität erlangt.

Sowohl Novy und Knapp, als auch Manteufel haben nach kombinierter Impfung von Spironemen und Immunserum eine sich auf mehrere Monate erstreckende Immunität beobachtet. Bei unseren Versuchen dauerte die durch kombinierte Impfung erreichte Immunität viel kürzere Zeit; sie näherte sich sozusagen der Zeitdauer an, die Manteufel durch rein passive Immunisierung bei Mäusen erzielt hatte, und die über eine Woche nicht hinausging. Grund dafür, daß dieser Zeitraum bei unseren Versuchen so kurz war, kann auch die Menge des spironemenhaltigen Blutes sein, die wir zu den Wiederimpfungen benützten: wir verwandten bedeutend größere Mengen, 0,5 ccm, während jene Autoren mit bloß 0,2 ccm ihre Versuche anstellten.

III. Versuche an ungarischen, vom russischen Kriegsschauplatz zurückgekehrten Recurrenskranken.

Im März 1915 kamen neue Recurrenskranke vom nördlichen Kriegsschauplatz. In den Spitälern von Uzsok, Hajasd, Ungvár und Nagyberezna lagen diese mit russischen Verwundeten und Kranken zusammen; mit Bosniaken und Serben waren sie indessen nicht in Berührung gekommen; auf dem serbischen Kriegsschauplatz waren sie nicht gewesen.

Zur Zeit ihrer Ankunft hatten sie schon ihre ersten Anfälle überstanden und lagen bei uns nur noch mit Rezidiven. Die klinischen Erscheinungen unterschieden sich von den bei den bosniakischen Häftlingen gemachten Beobachtungen dadurch, daß, während bei den Bosniaken die Erkrankung in den meisten Fällen, auch bei denjenigen, die kein Salvarsan bekommen hatten, nur aus 2 Anfällen bestand (bei 4 von 45 recurrenskranken Bosniaken stellten sich 3, höchstens 4 Anfälle ein,

Tabell[e]

Daten bezüglich der Anfälle der vom nördliche[n]

Zahl	Name	Alter	Krankenhaus-aufenthalt	Zahl der Anfälle	1. Anfall	Temperatur	Blutuntersuchung	2. Anfall	Temperatur
1	P. J.	28	27.IV.—23. V.	5	6.—12. III.	?	?	18.—23. III.	?
2	H. G.	23	4.IV.—17. V.	3	?	?	?	? 5. IV.	39,6°—40,3°
3	K. M.	21	5. V.—12. VII.	2	? — 7. V.	41°	?	15.—18. V.	38,7°—40,5°
4	L. M.	22	14. V.—20. VI.	2	7.—12. V.	?	?	18.—21. V.	39,2°—40,3°
5	S. J.	23	14. V.—26. V. Fall von biliärem Typhus		? —15. V.	?	14. V. —	21.—24. V.	38,0°—40,5°

und es dauerte dieser 3. und 4. Anfall 1, höchstens 2 Tage, ging mit verhältnismäßig niederer Temperatur einher, und es konnten zu dieser Zeit im Blute der meisten keine Spironemen gefunden werden), so waren bei diesen vom nördlichen Kriegsschauplatz kommenden ungarischen Recurrenskranken 4—5 mit hohem Fieber einhergehende und mehrere Tage dauernde Anfälle die Regel. Mit dem Blute dieser unserer Recurrenskranken stellten wir folgende Versuche an (s. Tab. IV und V):

11) Am 10. April impften wir unsere Mäuse No. 1, 8, 9, 10 und 13, die im vorhergehenden vor längerer oder kürzerer Zeit, einige auch mehrere Male schon mit den Spironemen des 1. Anfalles und dem Spironemenstamm des 1. Rezidivs unserer bosniakischen Kranken geimpft worden waren, sowie auch Maus No. 3, die bloß mit den Spironemen des 1. Anfalles geimpft worden war, weiterhin auch eins ihrer Jungen, das, erst vor kurzem geboren, noch nicht geimpft worden war, mit je 0,5 ccm Blut, das wir P. J. am 2. Tage seines 3. Rezidivs (das Rezidiv dauerte 5 Tage) entnommen hatten. Im Impfblute waren zahlreiche Spironemen zu sehen.

Ergebnis: Bei keiner der Mäuse kommt eine Infektion zustande.

Wegen des auffallenden Ergebnisses dieses Versuches — hatten wir doch erwartet, daß diese Mäuse insgesamt durch Spironemen dieses 3. Rezidivs infizierbar wären — impften wir 2 frische Mäuse (17, 18) am 11. Aprill mit je 0,5 ccm ebenfalls dem P. J. am 3. Tage seines 3. Rezidivs entnommenem Blut. In dem eingeimpften Blute waren zahlreiche Spironemen zu finden.

Ergebnis: Im Blute beider, bis dahin noch nie geimpften Mäuse sind zahlreiche Spironemen zu finden.

Die Tatsache also, daß bei den vorigen Versuchen eine Infektion der Mäuse 1, 3, 8, 9, 10, 13 nach Impfung mit Spironemen des 3. Rezidivs von P. J. nicht zustande gekommen war, war demnach nicht eine Folge davon, daß etwa diese, auf dem nördlichen Kriegsschauplatz, jedenfalls von Russen akquirierten Recurrensspironemen nicht imstande wären, weiße Mäuse durch direkte Impfung in die Bauchhöhle zu infizieren.

12) Am 21. April impften wir die Mäuse No. 5 und 18 und eine neue Maus (19) mit je 0,5 ccm Blut, von H. G. am 3. Tage seines 2. Rezidivs entnommen (das Rezidiv dauerte 4 Tage). Im Impfblut waren sehr zahlreiche Spironemen zu finden.

Ergebnis: Bei Maus 5 und 18 kommt es zu keiner Infektion, Maus 19 hingegen wird infiziert.

Es infiziert sich also auch mit dem Spironemenstamm des 2. Rezidivs von H. G. keine solche Maus, die schon einmal mit bosnischem Recurrensblut geimpft worden ist; trotzdem sie damals bloß mit dem Stamm des 1. Rezidivs geimpft worden war. Es infizierte sich hingegen die Maus, die gegenwärtig zum 1. Mal geimpft wurde.

13) Am 16. Mai impften wir mit dem Blute des 1. Rezidivs des K. M. (das Rezidiv dauerte 4 Tage) die Mäuse 8, 9, 10, 11, die am 10. Febr. mit dem Blute des Bosniaken

IV

Kriegsschauplatz kommenden Recurrenskranken.

Blut-untersuchung	3. Anfall	Temperatur	Blut-untersuchung	4. Anfall	Temperatur	Blut-untersuchung
?	28. III.— 1. IV.	38,3°—40,2°	?	9.—13. IV. 5. Anfall 24. IV.	38,8°—40,4° 38,8°	10. IV. +
?	18. IV.—21. IV.	39,8°—40,4°	19. IV. + 20. IV. + 22. IV. —			
19. V. + 21. V. + 26. V. —	stirbt am 26. V.					

T. V. geimpft worden waren, sowie Maus No. 14, die wir am 17. Febr. mit dem Blute des D. D. geimpft hatten. Wir impften demnach solche Mäuse, die mit Blutserum und spironemenhaltigem Blut kombiniert geimpft worden waren, und bei denen, wie wir sahen, gelegentlich der späteren Infektionsversuche infolge dieser kombinierten Impfung keine vollständige Immunität zustande gekommen war. Wir impften weiterhin die Mäuse No. 17 und 18, welche am 11. April mit dem Spironemenstamm des 3. Rezidivs von P. J. geimpft worden waren. Die Maus No. 19 impften wir am 21. April mit dem von H. Gg. stammenden Spironemenstamm seines 2. Rezidivs. Und zum Schluß impften wir 2 frische, bis dahin noch nicht benützte Mäuse (20, 21).

Ergebnis: Die Mäuse No. 8, 9, 10, 11 und 14, also diejenigen, die mit bosnischen Recurrensspironemen geimpft worden waren, wurden nicht infiziert. Bei Maus No. 17 kommt keine Infektion zustande, No. 18 geht anderen Tages zugrunde; im Blute von No. 19 waren am nächsten Tage wenig, am 3. Tage reichliche Spironemen vorhanden, die am 4. Tage wieder verschwinden. Im Blute der Mäuse 20 und 21 war durch 2 Tage hindurch eine entsprechend heftige Infektion konstatierbar.

14) Am 19. Mai impften wir Maus No. 6 mit vom 2. Tage des 1. Rezidivs des L. M. stammendem Blute (das Rezidiv dauerte 4 Tage); die Maus war vorher mit dem Blute des Bosniaken D. D. geimpft worden, desgleichen ihre 4 Jungen, die inzwischen geboren worden waren. Im Impfblute sehr zahlreiche Spironemen.

Ergebnis: Es kommt weder bei der Mutter, noch deren Jungen zu einer Infektion.

15) Am 22. Mai impften wir mit dem Blute, das von S. J. am 2. Tage seines 1. Rezidivs stammt (das Rezidiv dauerte 4 Tage), Maus No. 7, welche zum 1. Male mit dem Blute des Bosniaken D. D. geimpft worden war (7. Febr.), weiterhin die Mäuse No. 19, 20, 21. Von diesen war No. 19. zum 1. Male am 21. April mit dem von H. G. stammenden 2. Rezidivstamm, zum 2. Male am 16. Mai mit einem Spironemenstamm des 1. Rezidivs, No. 20 und 21 am 16. Mai mit dem von K. M. stammenden 1. Rezidivstamm geimpft worden.

Im eingeimpften Blute waren verhältnismäßig wenig Spironemen zu sehen.

Ergebnis: Maus No. 7 wird nicht infiziert; im Blute von No. 9 sind schon am folgenden Tage reichliche Spironemen zu sehen, bei No. 20 und 21 kommt keine Infektion zustande.

Auf Grund unserer Versuchsreihe No. 3 ergibt sich daher folgendes:

Von denjenigen Mäusen, die wir bei den vorhergehenden Versuchen, mit den im Blute bosnischer Recurrenskranken gefundenen Spironemen geimpft hatten, konnte keine einzige mit Spironemen der vom nördlichen Kriegsschauplatz kommenden Recurrenspatienten infiziert werden. Doch erwiesen sich nicht nur diese 11 Mäuse als nicht infizierbar, sondern es konnten auch ihre nach der Impfung geborenen Jungen (5 Stück) nicht infiziert werden. Eine Erklärung hierfür kann nicht in dem Umstand gesucht werden, daß etwa die im Blute der vom nördlichen Kriegsschauplatz heimgekehrten Recurrenskranken befindlichen Spironemen nicht

Tabelle V.

	Datum	17	18	19	20	21
Intraperitoneale Injektion mit Blut von P. J. am 3. Tage des 3. Rezidivs	11. IV.	0,5 ccm	0,5 ccm			
	12.	+++	+++			
	13.	+++	+++			
	14.	—	—			
	15.	—	—			
	16.	—	—			
	17.					
	18.					
	19.					
	20.					
Intraperitoneale Injektion mit Blut von H. G. am 3. Tage des 2. Rezidivs	21.		0,5 ccm	0,5 ccm		
	22.		—	++		
	23.		—	+++		
	24.		—	—		
	25.		—	—		
	26.		—	—		
	27.					
	28.					
	29.					
	30.					
	1. V.					
	2.					
	3.					
	4.					
	5.					
	6.					
	7.					
	8.					
	9.					
	10.					
	11.					
	12.					
	13.					
	14.					
	15.					
Intraperitoneale Injektion mit Blut von K. M. am 2. Tage des 1. Rezidivs	16.	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm
	17.	—	†	+	++	++
	18.	—		++	+++	+++
	19.	—		—	—	—
	20.	—		—	—	—
	21.	—		—	—	—
Intraperitoneale Injektion mit Blut von S. J. am 2. Tage des 1. Rezidivs	22.	—		0,5 ccm	0,5 ccm	0,5 ccm
	23.			++	—	—
	24.			+	—	—
	25.			—	—	—

imstande wären, weiße Mäuse durch direkte Impfung zu infizieren; denn sobald wir bis dahin noch nicht geimpfte, oder mit den Spironemen nichtbosnischer Recurrenskranken infizierte Mäuse impften, kam eine Infektion auch mit den Recurrensspironemen des nördlichen Kriegsschauplatzes regelmäßig zustande.

Der Umstand, daß die infizierten Mäuse inzwischen älter und daher weniger leicht infizierbar geworden waren, spielte ebenfalls keine Rolle, denn es konnten doch auch ihre nach der Impfung geborenen Jungen

mit den Spironemen der vom nördlichen Kriegsschauplatz zurückgekehrten Recurrenspatienten nicht infiziert werden.

Auch darin können wir keine Erklärung dieser Tatsache finden, daß diese Mäuse dadurch, daß sie bereits mit Spironemenstämmen der Rezidive höherer Reihenfolge geimpft worden waren, aktive Immunität gegenüber den Rezidivstämmen niederer Reihenfolge erworben hätten; hatten wir doch diese Mäuse mit Spironemenstämmen des 2. und 3. Rezidivs nördlicher Recurrenskranken geimpft, also mit Stämmen höherer Ordnung, als die der Bosniaken gewesen sind.

Die Untersuchungen von Manteufel hatten gezeigt, daß das konstanteste Artcharakteristikum der verschiedenen Recurrensspironementypen in der Beständigkeit der Immunitätsreaktion läge. Wir haben also kein Recht, anzunehmen, daß wir in diesen Fällen, das heißt bei unseren vom nördlichen Kriegsschauplatz zurückgekehrten Recurrenspatienten, etwa einem anderen Spironementypus gegenüberständen, als bei den bosnischen Patienten, und daß die Spironemen letzterer eine weit stärkere Immunität hervorgerufen hätten, als daß sie durch Impfen mit von der russischen Front stammenden Spironemen hätte überwunden werden können.

Nach unserer Auffassung läßt unsere Beobachtung mehrere Erklärungen zu, deren Richtigkeit bloß durch weitere Versuche zu entscheiden gewesen wäre, die anzustellen, wir leider keine Gelegenheit mehr hatten.

Der einen Erklärung zufolge erzeugte die intraperitoneale Impfung einer großen Dosis große Mengen bosnischer Spironemen enthaltenden Blutes nach Ablauf einer gewissen Zeit bei den so vorbehandelten Mäusen eine derart intensive Immunität gegenüber sämtlichen Rezidivstämmen dieses Recurrensspironementypus, daß sie durch die später folgenden Rezidivstämme der Rezidivreihe desselben Typus nicht überwindbar war, und so eine Infektion künstlich nicht hervorgerufen werden konnte.

Eine gewisse Bestätigung dieser Auffassung finden wir auch in den Beobachtungen von Manteufel und Gonder, die bei Ratten und Mäusen, welche mit kleinen Mengen von Recurrensspironemen subkutan geimpft worden waren, häufig spontan auftretende Rezidive sahen. Hingegen traten diese Rezidive nicht auf, sobald die Ratten oder Mäuse mit großen Mengen Recurrensspironemen intraperitoneal geimpft wurden; indem die schwerere Infektion demnach eine höhergradige Immunität erzeugte, vermochte diese in den Versuchen von Manteufel und Gonder die spontan sich einstellenden Rezidive, in unseren Versuchen die Rezidive, die wir durch Impfung zu erzeugen beabsichtigten, zu verhindern.

Dieser Umstand kommt bei den öfter infizierten Mäusen, je weiter man geht, immer mehr zur Geltung; denn sowohl Manteufel als auch wir konnten die Beobachtung machen, daß bei Infektion mit neuen Spironemenstämmen die Recurrensspironemen im Blute der Ratten und Mäuse im weiteren Verlaufe immer später erschienen, auch die Infektion weniger ausgesprochen war, denn die Zahl der Spironemen im Blute der geimpften Tiere wurde immer geringer. Es zeigten sich demnach Erscheinungen, die als Symptome der sich immer mehr steigernden, allen Rezidivstämmen gemeinsamen Immunität aufzufassen sind. Eine Folge hiervon ist, daß auch beim Menschen die Anfälle im weiteren Verlauf in immer größeren Abständen und mit immer geringer werdenden Intensität und Extensität auftreten.

Ein Umstand bei unseren Beobachtungen scheint indessen dieser Erklärung zu widersprechen: Die Mäuse No. 13 und 14 waren bloß einmal, und zwar in kombinierter Impfung mit dem 1. Rezidivstamm bosnischer Spironemen und dem aus dem Intervall nach dem 1. Anfall stammenden Serum geimpft worden, und konnten trotzdem mit vom nördlichen Kriegsschauplatz stammenden Spironemen nicht infiziert werden. Dagegen konnten die so vorbehandelten Mäuse durch Rezidivstämme höherer Reihe der bosnischen Spironemen infiziert werden.

Deshalb dachten wir auch an die andere Erklärung, daß nämlich die im Blute der Bosniaken gefundenen Spironemenstämme virulenter waren, als die Spironemen der vom nördlichen Kriegsschauplatz heimgekehrten Patienten, und so die mit ersteren, also virulenteren Spironemen infizierten Mäuse eine so hochgradige Immunität gegenüber diesem Typus der Recurrensspironemen erreicht hatten, daß diese durch die Spironemenstämme höherer Reihe desselben, aber weniger virulenten Typus nicht mehr zu überwinden war.

Hierfür sprechen auch folgende Umstände: Unwillkürlich ergibt sich ein Zusammenhang zwischen dem Umstande, daß wir bloß bei 4 von 45 bosnischen Recurrenskranken das Auftreten zweiter Rezidive, indes in keinem Falle das eines 3. Rezidivs beobachten konnten; wogegen wir bei einem von den 6 vom nördlichen Kriegsschauplatz kommenden Recurrenskranken 2., bei zweien 3. und bei einem sogar 4. Rezidive auftreten sehen, und der Tatsache andererseits, daß die im Blute des Bosniaken gefundenen Spironemen bei aktiver Immunisierung der Mäuse eine derart hochgradige Immunität erzeugten, daß diese durch Spirochäten, die aus dem Blute der Recurrenspatienten des nördlichen Kriegsschauplatzes stammten, nicht zu überwinden war. Es ist eine Erfahrungstatsache, daß Bakterien und Protozoen von größerer Virulenz bei ihrer Ueberimpfung auf Tiere auch einen höheren Grad der Immunität hervorrufen. So sprechen den die beiden Umstände, daß sich einerseits bei unseren Bosniaken weniger Rezidive einstellten und die in ihrem Blute gefundenen Spironemen bei Mäusen eine höhergradige Immunität erzeugten, während andererseits bei den Patienten vom nördlichen Kriegsschauplatz die Rezidive häufiger, ihre Ansteckungskraft indes weniger ausgeprägt war, dafür, daß die Recurrensspironemen der Bosniaken größere Virulenz besaßen und daß häufige Rezidive auf geringere Virulenz schließen lassen.

Dafür, daß hierbei der Umstand, daß unsere Recurrenskranken verschiedenen Volksstämmen angehörten, keine Rolle spielt, haben wir auch — allerdings bloß einen Beweis: ein Ungar, der zufällig durch einen Tropfen Blut, der ihm ins Auge gespritzt war, infiziert wurde, überstand ebenfalls eine Recurrensinfektion mit bloß einem Rezidiv und genas spontan.

Unsere Auffassung stimmt auch mit den Erfahrungen Schillings überein, der zu folgendem Resultat gelangt[1]): „Die höher virulenten Spirochäten erzielen nun, viel langsamer überwunden, augenscheinlich weit nachhaltiger wirkende Sera sofort oder nach wenigen Rückfällen, die schwächeren schnell eintretende, aber bald wieder absinkende Immunität, die erst nach viel mehr Rückfällen die Spirochäten gänzlich hemmt."

1) v. Schilling, Spezielle Pathologie u. Therapie innerer Krankheiten, s. Kraus u. Brugsch. Bd. 2. S. 895.

Wir bedauern sehr, daß wir nicht Gelegenheit hatten, einen weiteren Versuch in der Richtung zu machen, nämlich die Mäuse, die mit Spironemen Recurrenskranker vom nördlichen Kriegsschauplatz geimpft worden waren, nun auch mit dem im Blute bosnischer Recurrenskranken gefundenen Spironemen zu impfen, weil die bosnischen Häftlinge sämtlich aus Klausenburg entfernt wurden.

Aus dieser Versuchsreihe geht weiterhin hervor, daß, wenn wir Mäuse mit Blut, das z. B. gelegentlich des 3. Rezidivs entnommen wurde, impften, diese gegenüber den Spironemenstämmen des 2. Rezidivs keine Immunität erlangen, wie auch Impfung mit dem 2. Rezidivstamme die Mäuse gegen das 1. Rezidiv nicht immunisiert usf. Die Rezidivstämme sind demnach nicht aufsteigend höhergradige Immunität erzeugende Spironemenstämme von gesteigerter Virulenz, sondern Stämme, denen gegenüber der Organismus der Maus Immunität nur erlangt, sobald er der Reihe nach durch sie infiziert worden ist.

Anderseits beweist die 3. Reihe unserer Versuche auch, daß wir bei Mäusen ganz andere Versuchsergebnisse finden, je nachdem, ob wir sie zunächst mit gelegentlich des 1. Recurrensanfalles entnommenem menschlichen Blut, dann mit Blut des 1. Rezidivs usw., also der natürlichen Reihenfolge der Anfälle gemäß impfen, oder ob dies in der umgekehrten Reihenfolge geschieht, so wie wir dies in der 3. Versuchsreihe anstellten, wo wir dieselben Mäuse zunächst mit Blut, das wir während des 3. Rezidivs entnommen hatten, dann mit Blut des 2. und zuletzt 1. Rezidivs impften. Während nämlich die Mäuse in unserer 1. Versuchsreihe, d. h., als wir mit Blut, das wir den Patienten gelegentlich ihrer Anfälle, wie diese in natürlicher Reihenfolge aufeinander folgten, entnommen hatten, geimpft hatten, nach Infektion mit jedem einzelnen der aufeinanderfolgenden Rezidivstämme gegenüber diesem Stamm völlige Immunität erreichten und durch ihn ein 2. Mal nicht infizierbar waren, — so sehen wir in dieser 3. Versuchsreihe, daß durch Impfung mit in umgekehrter Reihenfolge der Anfälle entnommenen Blut eine nur kurz dauernde Immunität der Maus erreicht wird und das Tier nach kurzer Zeit mit demselben Rezidivstamm wieder infizierbar ist. Diese Beobachtungen sind den gelegentlich der 2. Versuchsreihe erlangten Ergebnissen sehr ähnlich, wo wir die Mäuse mit dem Spironemenstamm eines früheren Rezidivs, zugleich mit dem Serum des Intervalls eines späteren Anfalles geimpft hatten. Die Folge davon war, daß einerseits die zustande gekommene Immunität nur von kurzer Dauer war, und andererseits die durch spätere Impfungen beabsichtigte Immunität gehindert wurde. Beide Erscheinungen treffen wir auch in unserer 3. Versuchsreihe. Es ist am allerwahrscheinlichsten, daß hier ebenfalls dieselben Umstände eine Rolle spielen und auch der Grund dafür waren, daß z. B. Maus No. 19, die am 21. April mit menschlichem, gelegentlich des 2. Anfalles entnommenem Blut infiziert worden war, am 16. Mai mit dem Blute des 1. Rezidivs und am 22. Mai ein 2. Mal mit menschlichem Blute, das gelegentlich des 1. Rezidivs entnommen worden war, infizierbar war.

Unserer Auffassung gemäß dürfte die Erklärung hierfür in dem Umstande zu finden sein, daß die Maus No. 19 am 21. April mit menschlichem Blute geimpft worden war, das außer den den 2. Rezidivstamm ausmachenden Spironemen auch Immunkörper gegenüber den Spironemenstämmen früherer Reihenfolge enthielt. Wegen der Anwesenheit dieser Immunkörper blieb nun die Wirkung der am 16. Febr. mit dem Blute

des 1. Rezidivs vorgenommenen Impfung unter der Grenze, die zur Hervorrufung vollständiger Immunität nötig gewesen wäre.

Denn wir halten die andere allenfalls mögliche Erklärung nicht für wahrscheinlich, daß nämlich die Spironemen der vom nördlichen Kriegsschauplatze kommenden Recurrenskranken bei aktiver Infektion der Mäuse eine bloß ebenso kurzdauernde Immunität, wie die Spironemen der Bosniaken bei kombinierter Impfung zu erzeugen vermocht hätten.

Auf Grund dieser Erfahrungen beweisen daher unsere Versuche in bezug auf Recurrenskranke, ebenso wie die Versuche von Levaditi und Manteufel in bezug auf Ratten, daß auch während der Anfälle jene Immunkörper im Blutserum vorhanden sind, die sowohl in vitro die Recurrensspironemen vernichten, als auch gelegentlich der Impfung das Tier vor Infektion bewahren.

Da die von Graetz[1]) an Recurrenskranken angestellten Versuche nachgewiesen haben, daß im Blutserum der Patienten die agglomerierenden und komplementbindenden Antikörper während des Anfalls nicht vorhanden und nur nach Ablauf desselben in der Rekonvaleszenz zu finden sind, müssen wir annehmen, daß diesen Antikörpern bei der Erzeugung der Immunität bei Recurrens keine wesentliche Rolle zukommt.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen können wir folgendermaßen zusammenfassen:

In bezug auf Mäuse.

Sowohl von Bosniaken als auch von ungarischen Recurrenspatienten, die vom nördlichen Kriegsschauplatz kamen, stammendes spironemenhaltiges Blut vermochte, in einer Menge von 0,5 ccm intraperitoneal injiziert, weiße Mäuse, sozusagen ohne Ausnahme, zu infizieren.

Bei unseren Versuchen erzeugte das vom Menschen während des 1. Anfalles entnommene, viel Spironemen enthaltende Blut (0,5 ccm) bei Mäusen durch intraperitoneale Einimpfung schon nach 24 Stunden eine stark ausgesprochene Infektion, die nach 2 Tagen kritisch aufhörte, eine absolute Immunität gegenüber den den 1. Anfall des menschlichen Recurrensfiebers hervorrufenden Spironemen hinterlassend.

Hingegen schützte die mit dem Spironemenstamm des menschlichen 1. Recurrensanfalls vorgenommene Impfung und die dadurch erzeugte aktive Immunität unsere weißen Mäuse nicht vor Infektion mit Spironemen, die zur Zeit des 1. Rezidivs des menschlichen Rückfallfiebers im Blute zu finden sind.

Wenn wir dieselben Mäuse ein zweites Mal mit 0,5 ccm Blut, das wir den Patienten während ihres 1. Rezidivs entnommen hatten, durch intraperitoneale Impfung injizierten, entwickelte sich die Infektion viel langsamer; oft waren nach Verlauf von 24 Stunden noch keine Spironemen im Blute der Maus zu finden, sondern erst viel später, und auch die Zahl der Spironemen war bei der mit dem Rezidivstamm hervorgerufenen Infektion viel geringer als bei der 1. Infektion.

Die mit dem den Recurrensspironemenstamm des 1. Rezidivs enthaltenden Blut vorgenommene Infektion erzeugte nun eine absolute, aktive Immunität gegenüber dem menschlichen 1. Recurrensrezidivstamm.

---

1) Graetz, Serologische Studien an Fällen menschlicher Recurrensinfektion. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 78.)

Die weißen Mäuse waren vor der infizierenden Wirkung der während des 1. Anfalls bei menschlichem Recurrens zu findenden Spironemen, selbst bei intraperitonealer Impfung von 0,5 ccm von sehr viel Spironemen enthaltendem Blut, dadurch zu retten, daß ihnen zugleich hiermit mehr als 0,1 ccm Serum einverleibt wurde, das den Recurrenspatienten nach Ablauf des 1. Anfalls entnommen worden war.

Hingegen konnten die Mäuse durch ähnliche kombinierte Injektion auch großer Mengen von Serum, das den Patienten nach Ablauf des 1. Anfalles entnommen war, nicht geschützt werden, sobald sie zu gleicher Zeit mit Blut des 1. menschlichen Rezidivs geimpft wurden.

Es gelang uns indessen, unsere Mäuse vor der nach intraperitonealer Impfung mit dem 1. Rezidivstamm des menschlichen Recurrens zu erwartenden Infektion auf die Weise zu bewahren, daß wir ihnen zugleich mit 0,5 ccm solche Spironemen enthaltendem Blut mehr als 0,1 ccm Serum injizierten, das wir recurrenskranken Patienten nach Ablauf ihres 1. Rezidivs entnommen hatten.

Bei unseren mit menschlichen Recurrensspironemen unternommenen aktiven Immunisierungsversuchen brachte eine intraperitoneale Injektion von 0,5 ccm reichlich spironemenhaltigem Blut eine absolute und dauernde Immunität bei weißen Mäusen zuwege, wohingegen sich die auf vorher genannte Weise durch kombinierte Spironemen- und Immunserumimpfung erzeugte Immunität weder als absolut, noch als dauernd erwies.

Bei unseren Versuchen an weißen Mäusen hinderte die nach gleichzeitiger Impfung mit menschlichen Recurrensspironemen und menschlichem Immunserum auftretende Immunität die Entwickelung der durch spätere aktive Immunisierungsversuche erstrebten, absoluten Immunität.

Der natürlichen Reihenfolge der Anfälle entsprechende aufeinanderfolgende Impfungen mit 0,5 ccm menschliche Spironemen enthaltendem Blut erzeugten bei weißen Mäusen der Reihe nach eine aktive, absolute Immunität gegenüber den menschlichen Recurrensrezidivstämmen. Hingegen trat eine solche absolute Immunität gegenüber den Rezidivstämmen nicht auf, sobald die Impfungen in der der natürlichen Aufeinanderfolge der Rezidive entgegengesetzten Reihenfolge vorgenommen wurden. Diese Erscheinung kann ebenfalls als Beweis dafür angenommen werden, daß die Immunkörper auch während der Anfälle im Blute der Recurrenspatienten persistieren.

In bezug auf Menschen.

Durch Tierversuche gelang es uns, zu zeigen, daß bei Recurrensinfektion des Menschen den 1. Anfall Spironemen mit anderen biologischen Eigenschaften erzeugen, als das 1. Rezidiv. Dies beweisen folgende Tatsachen:

Die den ersten Recurrensanfall auslösenden Spironemen werden, sobald sie zugleich mit dem Blutserum des auf den 1. Anfall folgenden Intervalls Mäusen intraperitoneal injiziert werden, vernichtet, und die so geimpfte Maus bleibt frei von Infektion. Indessen werden die Spironemen des 1. Rezidivs bei auf gleiche Weise vorgenommener Impfung nicht vernichtet; in der so geimpften Maus kommt eine Infektion zustande.

Mäuse, die eine Infektion mit den Spironemen des 1. Anfalls durchgemacht haben, erlangen den Spironemen dieses Anfalls gegenüber Im-

munität, so daß sie ein zweites Mal mit den Spironemen des 1. Anfalles nicht infiziert werden können; hingegen erweisen sich die so vorbehandelten Tiere als infizierbar mit den Spironemen des 1. Rezidivs.

Im Blute des Recurrenspatienten entstehen schon während des 1. Anfalles Immunstoffe, deren Nachweis dadurch möglich ist, daß es uns gelingt, Mäuse von der infizierenden Wirkung der Recurrensspironemen durch Impfung mit Blutserum solcher Recurrenspatienten, die den 1. Anfall schon überstanden haben, zu bewahren. Gleichwie die den 1. Anfall hervorrufenden Recurrensspironemen bei Mäuseimpfversuchen gegenüber den Spironemen des 1. Rezidivs verschiedene biologische Eigenschaften zeigen, unterscheiden sich auch die sich während des 1. Anfalls im menschlichen Organismus bildenden Immunkörper von den Immunstoffen, die zur Zeit des 1. Rezidivs entstehen. So konnten die ersteren bei kombinierter intraperitonealer Impfung die weißen Mäuse vor Infektion mit dem 1. Recurrensstamm schützen, vermochten hingegen nicht, sie vor Infektion mit dem 1. Rezidiv zu bewahren, wohingegen letzteren auch dieses gelang.

Die Untersuchungen von Levaditi und Manteufel haben bewiesen, daß die Recurrensspironemen diese ihre erworbenen Eigenschaften bei Tierimpfversuchen ebenso behalten, wie das Ehrlich an Trypanosomen erfahren hatte. Da dies nun in bezug auf Trypanosomen eine durch Versuche bestätigte Tatsache ist, so ist nach unserer Meinung der Umstand, daß sich bei unseren an menschlichen Recurrenspatienten unternommenen Versuchen solche regelmäßige Resultate ergeben haben, ein Beweis dafür, daß die gelegentlich der Rezidive im Menschen erworbenen Eigenschaften der Recurrensspironemen auf dem Wege der natürlichen Infektion — wahrscheinlich in der Kleiderlaus — ebenso verloren gehen, wie Ehrlich das Verschwinden dieser Eigenschaften an Trypanosomen erfahren hatte, sobald diese auf Glossina palpalis überimpft worden waren. Sonst wäre es uns unverständlich, warum bei Tierversuchen die während des 1. Recurrensanfalles der Recurrenskranken gefundenen Spironemen immer die gleichen biologischen Eigenschaften zeigen, ebenso wie sich die Spironemen des 1. Rezidivs einander gleich verhalten u. s. f.

Im Verlaufe unserer Tierversuche über die Pathogenese der Rezidive des Rückfallfiebers gelangten wir zu Resultaten, die darauf hinweisen, daß die das bei den Russen heimische Rückfallfieber hervorrufenden Spironemen (Spironema Obermeieri) in bezug auf weiße Mäuse weniger virulent sind als die Spironemen des endemischen bosnischen Rückfallfiebers. Wenigstens erzeugt die intraperitoneale Infektion mit letzteren bei weißen Mäusen eine so hochgradige Immunität, daß diese später mit den Rezidivstämmen höherer Reihenfolge der Spironemen des russischen Rückfallfiebers nicht mehr infizierbar sind.

Aus dem Vergleich der klinischen Erscheinungen der Recurrenskranken einerseits und der Ergebnisse der Mäuseimpfungen andererseits geht hervor, daß die für weiße Mäuse virulenteren bosnischen Recurrensspironemen beim Menschen weniger Rezidive hervorrufen, als die für Mäuse weniger virulenten russischen Spironemen.

Zum Schluß spreche ich Frau Somló Bódog, Banóczi Margit, für ihre Hilfe bei diesen Untersuchungen meinen besten Dank aus.

(G. C.)

Bemerkung zu der Arbeit „Zur Praxis und Theorie der Weil-Felixschen Reaktion“ von Prof. Oettinger in Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80.

Von Privatdozent Dr. **Ludwig Dienes,**

Oberarzt d. R., 2. Arm.-Kom., Salubritäts-Kommission.

Auf S. 330 steht: „. . . vermisse ich . . . jede Angabe darüber, wie sich die . . . gezüchteten Proteus-Stämme serologisch verhalten, d. h. ob sie spezifisch von Fleckfieberserum agglutiniert werden. So wie die Mitteilung von Dienes zurzeit vorliegt, kann man nichts weiter daraus entnehmen, als daß es ihm gelungen ist, aus einer Anzahl von faulenden Blutproben Proteus-Bazillen zu züchten.“ Es bleibt mir vollkommen unverständlich, wie meine in der Deutsch. med. Wochenschr. erschienene Arbeit (diese wird allein zitiert) so weit mißverstanden werden konnte, da dort in den Anfangszeilen steht: „die von Weil und Felix gefundene und zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers empfohlene Bakterienart aus dem Blute der Patienten gezüchtet“ etc. Und einige Zeilen weiter: „Aus der sozusagen vollständigen Aehnlichkeit der von verschiedenen Patienten isolierten Stämme — in kultureller und serologischer Beziehung . . .“ Mir war es selbstverständlich, daß eine Bakterienart, die einzig und allein durch ihr Verhalten gegen das Fleckfieberkrankenserum charakterisiert ist, serologisch durch Fleckfieberserum untersucht wird. Es wundert mich, daß Prof. Oettinger in einem für seine Auffassung so wichtigen Punkt, wenn er Zweifel gehabt hat, sich meine erste Mitteilung, die in der zweiten nur kurz referiert wird, nicht beschafft hat, da das mehrmalige Vorkommen des spezifischen Keimes bei Nichtfleckfieberkranken und Paragglutination unvereinbar sind. Desto mehr, weil auch Weil und Felix über die von ihnen vorgenommene Einteilung auch der von mir gezüchteten Stämme in die Typen von x_2 und x_{19} berichten, was wohl nicht ohne Prüfung mit Krankenserum möglich ist. In beiden auf diesen Gegenstand bezüglichen Arbeiten wird von mir auf die Möglichkeit der Verunreinigung der Proben hingewiesen. Doch halte ich eine Verunreinigung, z. B. in Fall 2 der in der Deutsch. med. Wochenschr. erschienenen Arbeit, wo der Keim auch zum zweitenmal in dem direkt dafür entnommenen Blut getroffen wurde, für ausgeschlossen, oder in Fall 3, wo bei einem Nichtfleckfieberkranken die Reaktion mit x_{19} nach der positiven Kultur in die Höhe gegangen ist. (G. C.)

Neue Methode zur Färbung der Malariaparasiten.

Von Prof. **Z. Stach**, Prag.

Es gibt mehrere Methoden zur Färbung der Malariaparasiten, von denen die von Giemsa wohl die beste ist, aber große Aufmerksamkeit und Geschicklichkeit verlangt, wenn sie recht einwirken soll; besonders nötig ist dabei absoluter Alkohol zur Fixierung der Blutaufstriche und destilliertes Wasser zur färbenden Lösung. Unter den jetzigen Verhältnissen ist daher ihre Anwendung mit großen Schwierigkeiten verbunden, weil Mangel an absolutem Alkohol herrscht, vom Methylalkohol gar nicht zu reden.

Infolgedessen bemühte ich mich, die Malariaparasiten durch einen anderen Farbstoff zu färben, und zwar so, daß auch die feinere Struktur der Malariaparasiten sichtbar wird, was mir denn auch mit einer Mischung von Thionin, Methylenblau und Eosin gelungen ist. Alle diese Farbstoffe sind wasserlöslich; Thionin wirkt als Kernfarbstoff, Methylenblau als Plasma- und Eosin als Erythrozytenfarbstoff.

Zur Färbung des Malariablutausstriches benütze ich 2 Stammlösungen, die bestehen aus:

I.	6,0	ccm	Alkohol
	4,5	„	Glyzerin
	9,5	„	Thionin
	0,5	„	Eosin
	2,0	„	Methylenblau
II.	100	ccm	Wasser
	1	„	Eosin

Absoluten Alkohol ist nicht notwendig zu haben, vielmehr genügt 96—80-proz. Die Lösungen von Thionin und Methylenblau, die ich verwende, bereite ich folgendermaßen: In 100 ccm Wasser gebe ich soviel Farbstoff, daß nicht nur eine konzentrierte Lösung entsteht, sondern unten noch eine etwa 1 cm hohe noch nicht aufgelöste Schicht bleibt. Jetzt schüttele ich gut durch und nehme gleich darauf die oben angegebene Menge mittels einer Maßpipette. Das Eosin nehme ich nur als konzentrierte, wässerige Lösung.

Alle Bestandteile der I. Lösung nehme ich in der angeführten Reihenfolge und mit Zugabe von Thionin, schüttele sie immer gut durch, wodurch ich einen Farbstoff von dunkelblauer Farbe mit einem Stich ins Rot bekomme, welchen ich 24 Stunden lang stehen lasse und in dieser Zeit nochmals gut durchschüttele.

Zur definitiven Färbung der Malariablutausstriche fixiere ich dieselben nach guter Abtrocknung 10—20 Minuten mit Alkohol absolut. (bei 80-proz. infolge des geringeren Prozentegehaltes ist längere Zeit zu fixieren) oder ca. 3 Minuten mit Alkoholäther, lasse allen Alkohol (Fixiermittel) abträufeln und färbe dann 50 Minuten bis stundenlang in folgender Lösung:

30 cm Wasser
12—16 Tropfen Lösung II. (gut durchschütteln)
5 „ „ I. („ „)

Nach der Färbung wasche ich gut mit Wasser aus und lasse die Ausstriche (Objektträger senkrecht stehend) gut abtrocknen, decke darauf mit Kanadabalsam durch Deckglas zu, oder untersuche in Zedernholzöl. Die Lösung II (12—16 Tropfen) kann man nehmen, wenn man die Erythrozyten blaugrau oder rötlich gefärbt zu haben wünscht. Ich benütze gewöhnlich 14 Tropfen.

Die Blutelemente sind folgendermaßen gefärbt: a) Erythrozyten rötlichgelb, b) polychrome Blutkörperchen schwach violett, c) Blutplättchen blau mit intensiv roten Körperchen, d) kleine Mononuklearen: Plasma dunkelblau, Kern dunkelrotviolett, e) große Mononuklearen: Plasma blau, Kern rotviolett, f) Polynuklearen: Plasma schwach rötlichgelb, Granula rosarot, Kern dunkelrotviolett, g) eosinophile Zellen: Kern rotviolett, Körnchen rosarot, Plasma sehr schwach; basophile Punktierung dunkelblau.

Die Plasmodien: Plasma dunkelblau, Chromatin intensiv rot bis violett, Melanin braunschwarz, Tropica-Halbmonde blauviolett bis violett.

Zu dieser Methode benutze ich nur Leitungswasser. Die zum Färben bereitete Lösung gibt keinen Niederschlag, wie dies bei der Giemsa-Methode der Fall ist, und hält längere Zeit aus. Nach einmaligem Färben braucht man die Lösung nicht auszugießen, sondern man kann sie noch mehrmals und zwar noch den 3. Tag mit gutem Erfolg benutzen, muß aber längere Zeit färben; Ueberfärbung ist dabei auch nicht zu fürchten.

Auch für den „dicken Tropfen" kann man diese Methode gut verwenden, wenn man zum Fixieren eine schwache Formalinlösung benützt (0,5—1-proz.) und 3—5 Minuten wirken läßt, dann schnell mit Wasser abspült und, wie angegeben, färbt. Die Plasmodien färben sich, wie angegeben, die Erythrozyten bleiben ungefärbt oder nur sehr schwach gelblichrot.

Bei der Malariadiagnose gibt diese Färbung gute Resultate, wie auch in der Mikrophotographie, wo die Plasmodien sehr gut hervortreten.

(G.C.)

Neuere Untersuchungen über Metachromgelbnährböden,

gleichzeitig ein Beitrag zur Theorie der Gram-Färbung.

[Aus dem Bakteriologisch-serologischen Untersuchungsamt Altona (Vorstand: Oberarzt Dr. Zeißler).]

Von Prof. Dr. **Gustav Gaßner**, Braunschweig.

In mehreren Mitteilungen[1]) habe ich über die Verwendbarkeit des Metachromgelbs für Typhus-Ruhruntersuchungen berichtet und im besonderen eine Kombination des Metachromgelbs mit Wasserblau für derartige Untersuchungen empfohlen. Einer der Hauptvorzüge des Metachromgelb-Wasserblau-Dreifarbennährbodens besteht nach den bereits

1) Gaßner, G., Der Metachromgelb-Wasserblau-Dreifarbennährboden für Typhus-Ruhruntersuchungen. (München. med. Wochenschr. 1917. S. 505.) — Ders., Metachrom-

früher mitgeteilten Erfahrungen darin, die Entwickelung störender Kokken und Sporenbildner zu unterdrücken, eine Eigentümlichkeit, die der Nährboden ausschließlich der Anwesenheit des Metachromgelbs verdankt, indem dieser Stoff die Bakterien der Typhus-Ruhr-Coli-Gruppe überhaupt nicht beeinflußt, Kokken und Sporenbildner dagegen, bei Wahl geeigneter Konzentrationen, total unterdrückt.

Es mußte auffallen, daß 2 morphologisch so verschiedene Gruppen, wie Kokken und Sporenbildner, in gleicher Weise auf Metachromgelb reagieren und durch einen Metachromgelbzusatz gehemmt werden. Da Kokken und Sporenbildner gegenüber den gramnegativen Keimen der Typhus-Ruhr-Coli-Gruppe die Eigenschaft der Gram-Festigkeit als gemeinschaftliches Merkmal haben, mußte die Vermutung nahe liegen, ihr gemeinschaftliches Verhalten gegenüber Metachromgelb mit ihrem Gram-Verhalten in Verbindung zu bringen. Daher wurden in dem verflossenen Jahr, in welchem der Metachromgelb-Wasserblau-Dreifarbennährboden im Untersuchungsamt Altona in Gebrauch war, die auf diesem Nährboden bei den laufenden Untersuchungen angetroffenen Keime, soweit sie nicht der als gramnegativ bekannten Typhus-Ruhr-Coli-Gruppe angehörten, mittels Stichproben auf ihr Gram-Verhalten geprüft, wobei sich in der Tat herausstellte, daß sämtliche ungehemmt wachsenden Kolonien gramnegativ waren. Andererseits ergaben besondere Versuche mit grampositiven Keimen, daß diese ausnahmslos durch Metachromgelbzusatz zum Nährboden unterdrückt wurden.

Durch Metachromgelbzusatz nicht gehemmt wurden unter anderen: Bacterium coli, Typhus, Paratyphus A und B, Ruhr Y, Flexner und Shiga-Kruse, Bacterium acidi lactici, B. pneumoniae, B. alcaligenes, B. pyocyaneum, B. fluorescens, Vibrio cholerae; alle gramnegativ.

Durch Metachromgelbzusatz unterdrückt wurden unter anderen: Staphylococcus pyogenes, Streptococcus pyogenes, S. acidi lactici, S. lanceolatus, Sarcina tetragena, S. lutea, S. aurantiaca, Bacillus subtilis, B. megatherium, B. mesentericus, Bacterium vulgare, B. mycoides, B. oedematis maligni, B. phlegmonis emphysematosae; alle grampositiv.

Die Uebereinstimmung zwischen Gram-Verhalten und Verhalten gegenüber Metachromgelb ist also eine vollständige, indem alle zur Untersuchung herangezogenen gramnegativen Keime unbeeinflußt bleiben, alle grampositiven Keime unterdrückt werden. Besonders erwähnt sei, daß auch anaërob wachsende, grampositive Keime, wie der Fraenkelsche Gasbrandbazillus, in gleicher Weise, wie grampositive Aërobier, durch Metachromgelb gehemmt werden. Im Hinblick auf die beobachtete Uebereinstimmung darf es zulässig erscheinen, aus dem Metachromgelbverhalten einer Bakterienart auf ihr Gram-Verhalten zu schließen; bei den laufenden Laboratoriumsuntersuchungen hat es sich bisher stets als richtig erwiesen, die auf Metachromgelb-Agar ungehemmt wachsenden Keime als gramnegativ anzusprechen, so daß wir geradezu von einem

---

gelb als Hemmungsmittel für Kokken und Sporenbildner und seine Verwendbarkeit für Nährböden zur Typhus-Ruhrdiagnose. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80. 1917. S. 120.) — Ders., Ein neuer Dreifarbennährboden zur Typhus-Ruhrdiagnose. (Ebenda. S. 219). — Zeißler, J., u. Gaßner, G., Ein Erneuerungsverfahren für gebrauchten Metachromgelb-Wasserblau-Dreifarbennährboden. (Ebenda. S. 253.)

Ersatz der Gramfärbung durch das kulturell-biologische Metachromgelbverfahren sprechen dürfen.

Was die Wirkungsweise des Metachromgelbs anbetrifft, sei zunächst auf die an früherer Stelle [1]) gebrachten Versuchsergebnisse verwiesen, wonach sich im Verhalten verschiedener grampositiver Keime gegenüber Metachromgelb gewisse feinere Unterschiede beobachten lassen, indem z. B. bestimmte Sporenbildner bereits durch geringere Konzentrationen total unterdrückt werden, als Staphylokokken. Diese feineren Unterschiede machen das Metachromgelbverfahren als diagnostisches Hilfsmittel genau so wenig unbrauchbar, wie die feineren Unterschiede in der Gram-Festigkeit der grampositiven Keime, die in dem von Neide [2]) geschaffenen Begriff der spezifischen „Gram-Dauer" einen zahlenmäßigen Ausdruck gefunden haben, den Wert der Gram-Färbung als wichtiges differentialdiagnostisches Hilfsmittel herabzusetzen vermochten. Die Unterschiede zwischen gramnegativen Keimen einerseits und grampositiven andererseits sind eben auch gegenüber dem Metachromgelb zu gewaltige, um Irrtümer aufkommen zu lassen. Es geht das auch aus der folgenden Zusammenstellung neuerer Versuchsreihen hervor, deren erster Teil nochmals Versuche mit dem für den Metachromgelb-Wasserblau-Dreifarbennährboden verwendeten Metachromgelb II RD enthält.

Neben dem bisher zur Untersuchung herangezogenen Metachromgelb II RD kamen in den umstehend aufgeführten Versuchen noch einige weitere, und zwar dem Metachromgelb II RD chemisch mehr oder minder nahe stehende Verbindungen zur Untersuchung. Es sind das zunächst Metachromgelb RA und Metachrom-Orange R, welche, wie die Versuche zeigen, in annähernd gleicher Weise wirken, wie das bisher für die elektive Züchtung gramnegativer Keime empfohlene Metachromgelb II RD.

Nach freundlicher Mitteilung der Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation entsteht das Metachromgelb RA durch Kombinierung von diazotiertem Metanitroanilin mit Salizylsäure, das Metachrom-Orange R durch Kombination von Paranitroanilin mit Salizylsäure. Die Farbstoffe sind also als Meta-, bzw. Paranitrobenzol-Azo-Salizylsäure zu bezeichnen. Im Hinblick auf die Zusammensetzung dieser Nitroanilin-Salizylsäureverbindungen suchte ich in einigen weiteren Versuchen festzustellen, ob noch sonstige Verbindungen und zwar aus der weiteren chemischen Verwandtschaft, in gleicher Weise wirksam sind. Meiner an die Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation gerichteten Bitte um Ueberlassung einiger weiterer geeigneter Azofarben, die einerseits diazotierte Nitroaniline, andererseits Salizylsäure mit verschiedenen Diazoverbindungen gekuppelt enthalten, wurde bereitwilligst entsprochen, und mir, wofür ich auch an dieser Stelle meinen Dank sage, 3 speziell für die beabsichtigten Versuche angefertigte Stoffe übersandt, die mir unter der Bezeichnung Azofarbstoff 501, 502, 503 zugingen, und die folgende Zusammensetzung zeigen:

Azofarbstoff 501: Para-Anisidin mit Salizylsäure gekuppelt,
„ 502: Para-Nitroanilin gekuppelt mit 1:4 Naphtolsulfosäure,
„ 503: Para-Nitroanilin gekuppelt mit 1:4 Naphtylaminsulfosäure.

---

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80. 1917. S. 120.

2) Neide, E., Die Alkoholentfärbung der nach Gram gefärbten Bakterien als Speziesdiagnose, in Verbindung mit einer Untersuchung der für die Gram-Färbung in Betracht kommenden Faktoren. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. 1904. S. 508.)

Das Wachstum gramnegativer und grampositiver Keime auf gleichmäßig schwach lackmusalkalischem Nähragar mit verschiedenem Gehalt an Metachromgelb und verwandten Stoffen.

Es bedeutet: — keine Hemmung, ± sehr schwache Hemmung, + schwache Hemmung, ++ starke Hemmung, +++ sehr starke Hemmung, ++++ totale Unterdrückung jeglichen Wachstums.

Farbstoff und Konzentration		gramnegativ								grampositiv			
		B. coli 2 Stämme	Typhus 3 Stämme	Paratyphus A 1 Stamm	Paratyphus B 1 Stamm	Ruhr Flexner 2 Stämme	Ruhr Y 3 Stämme	Ruhr Shiga 3 Stämme	Cholera 1 Stamm	Streptokokken 1 Stamm	Staphylokokken 2 Stämme	Bacillus megatherium 2 Stämme	Bacillus mesentericus 1 Stamm
Metachromgelb II RD	0,01 %	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	+++	++
	0,025	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+	++++	++
	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	++	++++	+++
	0,075	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	+++	++++	++++
	0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,15	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	[0,9]	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
Metachromgelb RA	0,01 %	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	++	—
	0,025	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+	++	+
	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	+++	++++	+++
	0,075	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,15	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	[0,9]	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
Metachrom-Orange R	0,01 %	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	++	±
	0,025	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+	++++	++
	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	++++	++
	0,075	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,15	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	[0,9]	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++

Farbstoff und Konzentration		gramnegativ								grampositiv			
		B. coli 2 Stämme	Typhus 3 Stämme	Paratyphus A 1 Stamm	Paratyphus B 1 Stamm	Ruhr Flexner 2 Stämme	Ruhr Y 3 Stämme	Ruhr Shiga 3 Stämme	Cholera 1 Stamm	Streptokokken 1 Stamm	Staphylokokken 2 Stämme	Bacillus megatherium 2 Stämme	Bacillus mesentericus 1 Stamm
Farbstoff 501	0,01 %	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	++++	++
	0,025	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,075	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,15	—	—	—	—	—	—	—	—	++++	++++	++++	++++
	0,2	—	—	—	—	—	—	+	—	++++	++++	++++	++++
	0,3	—	—	—	—	—	—	+	—	++++	++++	++++	++++
	0,5	—	—	—	—	—	±	+++	—	++++	++++	++++	++++
	[0,9]	—	—	—	—	—	+	++++	—	++++	++++	++++	++++
Farbstoff 502	0,01 %	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,025	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,075	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,5]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—
	[0,9]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Farbstoff 503	0,01 %	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,025]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,05]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,075]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,1]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,15]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,2]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,3]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	[0,5]	—	—	—	—	—	—	—	±	±	±	—	—
	[0,9]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—

Anmerkung: Das Zeichen [ ] bedeutet, daß der Farbstoff wohl in der entsprechenden Menge zugesetzt, jedoch entweder nicht vollständig in Lösung ging, oder aber nach dem Erstarren der Agarplatte zum Teil wieder ausgefallen ist.

Farbstoff No. 501 ist hellgelb und in heißem Wasser gut löslich, die Präparate 502 und 503 sind rot; der letztere löst sich auch in kochendem Wasser ungenügend. Die mit den erwähnten Farbstoffen bereiteten Agarplatten sehen bei 501 schön gelb aus; Agarplatten mit Zusatz von 502 sehen genau aus wie frische Menschenblutagarplatten; Platten mit 503 sehen rötlich aus, zeigen jedoch, namentlich bei höheren Konzentrationen, in störender Weise ungelöste, bzw. wieder ausgefallene Farbstoffflocken.

Die mit den Farbstoffen 501, 502, 503 durchgeführten Versuche sind ebenfalls in der obigen Tabelle enthalten. Sie führten zu dem Ergebnis, daß nur die Para-Anisidin-Salizylsäure-Verbindung eine elektiv hemmende Wirkung auf grampositive Keime ausübte, während die beiden Nitroanilinverbindungen mit Naphtolsulfosäure, bzw. Naphtylaminsulfosäure sowohl für grampositive, wie für gramnegative Keime indifferent blieben. Ein Vergleich des Farbstoffes 501 (Para-Anisidin-Salizylsäure) mit den früher untersuchten metachromgelbartigen Stoffen ergibt eine relativ stärkere spezifische Wirksamkeit des ersteren. Bei Verwendung genau gleichen Nährbodens liegen z. B. die Grenzkonzentrationen, bei denen eine totale Unterdrückung der Staphylokokken erfolgt, bei Farbstoff 501 zwischen 0,01 und 0,025 Proz., bei Metachromgelb II RD, RA und Metachrom-Orange R erst um 0,075 Proz. herum. Auf die gramnegativen Typhus-, Paratyphus- und Coli-Keime wirkte Farbstoff 501 auch in sehr hoher Konzentration ebensowenig schädlich ein, wie die anderen metachromgelbartigen Stoffe; weder Wachstum, noch Agglutinationsvermögen zeigten sich beeinträchtigt. Dagegen erwiesen sich die ebenfalls gramnegativen Ruhrbazillen etwas empfindlicher, indem bei 0,2 Proz. Farbstoff 501 eine schwache, bei 0,5 Proz. eine starke Hemmung und bei [0,9] Proz. sogar eine totale Unterdrückung von Ruhr Shiga-Kruse zu beobachten war; Ruhr Y und Ruhr Flexner sind sichtlich weniger empfindlich. Was die schädigende Wirkung des Präparates 501 auf Shiga-Kruse anbetrifft, so macht sich diese neben einer mehr oder minder deutlichen Hemmung des Wachstums darin bemerkbar, daß die sich entwickelnden Kolonien eine eigenartig feste Konsistenz annehmen; auf Agar mit 0,3 und 0,5 Proz. Farbstoff 501 werden feste Schollen gebildet, die sich vom Agar nicht abheben lassen, ohne diesen zu zerstören. Bei Konzentrationen unter 0,2 Proz. macht sich diese Wachstumshemmung nicht bemerkbar.

In bezug auf die Wirkungsweise metachromgelbartiger Stoffe ist für Metachromgelb II RD bereits an früherer Stelle[1]) der Nachweis erbracht, daß diese Wirkung in hohem Maße von der Reaktion des Nährbodens abhängt, auf sauren Nährböden eine stärkere ist und mit steigender Alkaleszenz abnimmt. Die gleiche Gesetzmäßigkeit gilt auch für Metachromgelb RA, Metachrom-Orange R und Farbstoff 501; sie hängt vielleicht direkt mit der sauren Natur der erwähnten Azofarbstoffe und einer Beeinflussung der Farbstoffe selbst durch Alkalisierung der Nährböden zusammen.

Neu dagegen war die weitere Feststellung, daß auch der Eiweißgehalt des Nährbodens die Wirkungsweise der metachromgelbartigen Stoffe in außerordentlichem Maße mitbestimmt. So bewirkte ein Zusatz von 0,15 Proz. Metachromgelb II RD zu Ascites-Agar und zu Men-

1) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 80. 1917. S. 120.

schenblut-Traubenzuckeragar nur noch eine mehr oder minder deutliche Hemmung grampositiver Keime, während der gleiche Zusatz bei gewöhnlichem Nähragar genau gleicher Reaktion eine totale Unterdrückung der gleichen grampositiven Keime bewirkte. Noch auffallender waren die Ergebnisse bei Kombination von Loeffler-Serum und Metachromgelb, worüber die folgende Zusammenstellung einer Versuchsreihe berichtet:

Nährboden	Typhus	Staphylokokken	B. megatherium	B. mesentericus
Gewöhnlicher Nährboden, schwach lackmusalkalisch + 0,1 Proz. Metachromgelb	—	++++	++++	++++
Loeffler-Serum, schwach lackmusalkalisch + 0,1 Proz. Metachromgelb	—	—	—	—
Loeffler-Serum, schwach lackmusalkalisch + 0,3 Proz. Metachromgelb	—	—	—	—
Loeffler-Serum, schwach lackmusalkalisch + 0,5 Proz. Metachromgelb	—	—	—	—

(— bedeutet keine Hemmung, ++++ totale Wachstumsunterdrückung.)

Der Versuch lehrt, daß ein genügend hoher Eiweißgehalt des Nährbodens eine völlige Entgiftung des Metachromgelbs für grampositive Keime zu bewirken vermag. Diese Feststellung ist vor allem theoretisch von besonderer Bedeutung.

Die Giftwirkung metachromgelbartiger Stoffe auf bestimmte Bakterien setzt ein Eindringen des Metachromgelbs in die Bakterienzelle und eine Einwirkung des Farbstoffes auf das Bakterienprotoplasma, also die Bildung einer Verbindung von Metachromgelb und Protoplasma, voraus. Wenn nun auf Nährböden mit bestimmtem Eiweißgehalt eine Herabminderung oder völlige Aufhebung der Metachromgelbwirkung auf die metachromgelb-empfindlichen, grampositiven Keime zu beobachten ist, so sind 2 Möglichkeiten der Erklärung denkbar: entweder es werden die betreffenden Bakterien für die Zeit ihres Aufenthaltes auf dem eiweißhaltigen Nährboden in der Weise verändert und angepaßt, daß sie nunmehr gegen Metachromgelb unempfindlicher sind, oder aber die Bakterien bleiben dieselben, und der Nährboden wird durch den Eiweißzusatz in dem Sinne verändert, daß die Metachromgelbwirkung abgestumpft, bzw. aufgehoben wird.

Gegen die erste Möglichkeit spricht schon der Umstand, daß eine derart plötzliche und zeitlich genau umgrenzte Umstimmung der Bakterieneigenschaften unseren sonstigen Kenntnissen nicht entspricht; denn die auf eiweißhaltigen Metachromgelbnährböden zu beobachtende, scheinbare „Anpassung“ an das Metachromgelb hält stets nur genau so lange vor, als die Bakterien eben auf solchem Nährboden kultiviert werden; sie verschwindet dagegen mit dem Augenblick des Zurückimpfens der Bakterien auf gewöhnlichen Metachromgelbagar. Auch sei erwähnt, daß nach den bisherigen Beobachtungen eine Anpassung der grampositiven Bakterien an Metachromgelb durch Kultur auf gewöhnlichem Nähragar und allmähliche Steigerung der Metachromgelbkonzentration nicht erzielt werden konnte. Schließlich aber und vor allem läßt das Gram-Verhalten der Bakterien die Annahme einer Umstimmung von Bakterien-

eigenschaften mittels Kultur auf serumhaltigen Nährböden unmöglich erscheinen. Im Falle des Vorliegens einer Umstimmung des Metachromgelbverhaltens müßten wir bei dem sonst zu beobachtenden Parallelismus zwischen Metachromgelbverhalten und Gram-Verhalten auch mit einer gleichzeitigen Aenderung des letzteren, also einer vorübergehenden und durch Kultur auf Serumnährböden willkürlich zu erzwingenden Gram-Negativität der sonst metachromgelbempfindlichen grampositiven Keime rechnen; tatsächlich aber bleiben die auf Serumnährböden herangezogenen Bakterien nach wie vor eindeutig grampositiv, wenn sie es vorher waren.

So bleibt uns nur die zweite, im obigen angedeutete Möglichkeit: wir müssen die Erklärung in der Richtung suchen, daß durch einen Eiweißzusatz zum Nährboden der wirksame Metachromgelbgehalt eine Aenderung erleidet; hierbei müssen wir in erster Linie an eine chemische Bindung von Metachromgelb und Eiweiß denken, welche den Gehalt an freiem, wirksamem Metachromgelb herabmindert oder ganz verschwinden läßt. Diese chemische Bindung müssen wir uns in ähnlicher Weise vorstellen, wie die Wirkungsweise des Metachromgelbs auf das Eiweiß der durch diesen Farbstoff geschädigten Bakterien, so daß also metachromgelbartige Stoffe schlechthin mit eiweißartigen Stoffen mehr oder minder feste Verbindungen einzugehen imstande sind.

In diesem Sinne sprechen nun noch einige weitere Beobachtungen. Bei Metachromgelbversuchen, in denen die Metachromgelbkonzentration auf die Grenze zwischen Wirksamkeit und Nichtwirksamkeit für grampositive Keime eingestellt ist, kann man regelmäßig beobachten, daß das Ergebnis der Beimpfung in hohem Maße von der Menge der aufgeimpften Keime abhängt. So erhält man z. B. auf gewöhnlichem, schwach lackmusalkalischem Nähragar von 0,1 Proz. Metachromgelbgehalt bei Beimpfung mit einer sehr starken, weißlich-trüben Aufschwemmung von Staphylokokken nach 24-stündiger Bebrütung noch ein schwaches, aber regelmäßiges und deutliches Wachstum auf den ersten Impfstrichen; Impfung des gleichen Nährbodens mit der 20-fach verdünnten Aufschwemmung läßt kein solches Wachstum der Staphylokokken mehr zu. Dem Einwand, daß bei starker Beimpfung eine höhere Anzahl metachromgelbwiderstandsfähiger Staphylokokken der betreffenden Reinkultur übertragen wurde, konnte durch Versuche begegnet werden, in denen 1) eine Petri-Schale mit 0,1 ccm der starken Aufschwemmung, und 2) 20 Petri-Schalen mit je 0,1 ccm der 20-fach verdünnten Aufschwemmung beimpft wurden. Trotz der so erzielten Uebertragung gleicher Bakterienmengen, kamen sehr ungleiche Mengen Kolonien zur Entwickelung: bei 1) schätzungsweise 400 gegenüber 18 Kolonien auf den sämtlichen 20 Platten der Serie 2. Wir können dies Ergebnis kaum anders, als so erklären, daß bei dichter Beimpfung das vorhandene Metachromgelb von einer sehr großen Anzahl von Keimen gebunden und so zum Teil unschädlich gemacht wird, so daß also durch diese Bindung der wirksame Metachromgelbgehalt des Nährbodens in ähnlicher Weise herabgesetzt wird, wie durch einen Serumzusatz.

Prinzipiell sehr wichtig ist auch die weitere Feststellung, daß die durch Metachromgelb nicht gehemmten Kolonien von gramnegativen Keimen keinerlei Entgiftung des Metachromgelbnährbodens bewirken. Wenn man z. B. eine Mischaufschwemmung von Typhusbazillen und

Staphylokokken auf Metachromgelbagar ausstreicht, dessen Metachromgelbkonzentration, wie oben, auf die Grenze zwischen Wirksamkeit und Nichtwirksamkeit für Staphylokokken eingestellt war, so kann man beobachten, daß das Ergebnis der Staphylokokkenimpfung in keiner Weise von der Anwesenheit der zahlreich sich entwickelnden Typhuskolonien bestimmt wird; niemals, auch nicht in den zahlreichen Stuhlausstrichen der laufenden Laboratoriumsuntersuchungen, ließ sich beobachten, daß in der Nähe ungehemmt wachsender Kolonien gramnegativer Keime eine Verbesserung der Wachstumsmöglichkeiten für grampositive Keime geschaffen wurde. Aus der Tatsache, daß die Kolonien gramnegativer Keime keine entgiftende Wirkung auf das Metachromgelb des Nährbodens ausüben, muß, in Verein mit den weiter oben angeführten Beobachtungen, gefolgert werden, daß eine chemische Bindung des Metachromgelbs mit dem Eiweiß dieser Bakterien nicht erfolgt.

Also nur bei den durch Metachromgelb gehemmten Bakterien läßt sich experimentell eine Bindung des Farbstoffes durch das Eiweiß dieser Bakterien nachweisen, während die ungehemmt wachsenden Keime keine solche Bindung erkennen lassen. Diese Feststellung ist theoretisch deswegen von besonderem Interesse, weil die durch Metachromgelb gehemmten Bakterien gleichzeitig die grampositiven, die nicht gehemmten die gramnegativen darstellen, die obige Feststellung also sichtlich mit der Theorie der Gram-Färbung in engstem Zusammenhang steht.

In der Erklärung des Gram-Verhaltens der Bakterien stehen sich auch heute noch verschiedene Auffassungen gegenüber. Die älteste ist die 1885 von Unna[1]) aufgestellte Hypothese, nach der eine nur im Innern der grampositiven Organismen sich vollziehende, bei den gramnegativen, infolge andersartiger chemischer Plasmabeschaffenheit, dagegen fehlende 3-fache Verbindung von „Gewebe + Pararosanilinsalz + Jod" die Ursache des verschiedenen Gram-Verhaltens ist. Dieser „chemischen" Erklärung hat sich von späteren Autoren vor allem noch Grimme[2]) angeschlossen, während andere Forscher sie teils ganz ablehnen, teils nur in Verein mit „physikalischen" Momenten zur Erklärung der Gram-Färbung herangezogen wissen wollen.

Die „physikalischen" Erklärungsversuche des Gram-Verhaltens können wir in 2 Gruppen scheiden; die ältere Auffassung (A. Fischer)[3]) macht die physikalische Struktur der Bakterienzelle schlechthin, vor allem die „Granulagröße" für das Ergebnis der Färbung verantwortlich. Aus dem Verhalten verschieden großer Albumosegranula schließt Fischer unmittelbar auf den Bau des Bakterienprotoplasten: „immer widerstehen die großen Granula der Entfärbung länger als die kleinen, die nunmehr kontrast gefärbt werden können." Auch Brudny[4]) zieht die „Dichtigkeit des Bakterienplasmas" zur Erklärung heran und sucht dementsprechend nach Beziehungen zwischen Permeabilität der Bakterien und Gram-Verhalten. Im Zusammenhang hiermit wird auch die Frage nach

1) Unna, P. G. Die Entwickelung der Bakterienfärbung. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 3. 1888. S. 189, 218.)

2) Grimme, A., Die wichtigsten Methoden der Bakterienfärbung in ihrer Wirkung auf die Membran, den Protoplasten und die Einschlüsse der Bakterienzelle. (Ebenda. Abt. I. Orig. Bd. 32. 1902. S. 161.)

3) Fischer, A., Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena 1899.

4) Brudny, V., Ueber die Beziehung zwischen der Färbbarkeit der Bakterien und ihrer Permeabilität. (Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 21. 1908. S. 62.)

dem Verhalten der Bakterienmembran gestreift und „bei den grampositiven Bakterien außer der relativen Verschiedenheit der Permeabilität ihres Plasmas auch eine solche ihrer Membran gegenüber den gramnegativen“ angenommen. Diese neuere physikalische Auffassung, welche den Schwerpunkt auf die Permeabilität der äußeren Schichten des Bakterienkörpers legt, ist dann von Eisenberg[1]) schärfer formuliert worden, der bewußt die Permeabilitätsdifferenzen der Membran in den Vordergrund stellt, „indem wir ja im allgemeinen in der Zellmembran den osmotisch maßgebenden Faktor zu sehen gewohnt sind“.

Von den eben angeführten Möglichkeiten können wir auf Grund des Verhaltens der Bakterien auf Metachromgelbnährböden die von A. Fischer ausgesprochene ältere physikalische Auffassung der Gram-Färbung, wonach die Granulagröße das entscheidende Moment darstellt, als ungeeignet zur gleichzeitigen Erklärung von Gram-Verhalten und Metachromgelbverhalten ausschalten; denn es erscheint undenkbar, daß die grampositiven Bakterien nur wegen der angeblich bedeutenderen Granulagröße ihres Plasmas gegen Metachromgelb empfindlich sind, die gramnegativen dagegen wegen der angenommenen kleineren Granulagröße beliebig hohe Metachromgelbkonzentrationen ohne Schädigung aushalten. Auch sei darauf hingewiesen, daß die neuere Auffassung, nach der das Wesen jeglicher Färbung nicht einfach in einer mechanischen Durchtränkung des Bakterienleibes mit dem Farbstoff besteht, sondern die Annahme einer mehr oder minder festen Verbindung zwischen Farbstoff und Plasma voraussetzt, ebenfalls in hohem Grade gegen die physikalische Erklärungsweise im Sinne Fischers spricht.

So reduziert sich das Doppelproblem der Gram-Färbung und des Metachromgelbverhaltens auf 2 Fragen. Entweder es bestimmt eine besondere chemische Plasmabeschaffenheit, die einerseits die Verbindung „Plasma + Pararosanilinsalz + Jod“, andererseits die Verbindung „Plasma + Metachromgelb“ ermöglicht, das Verhalten der grampositiven metachromgelbempfindlichen Bakterien, oder aber grampositive und gramnegative Bakterien unterscheiden sich bei gleicher chemischer Plasmabeschaffenheit dadurch, daß die ersteren eine durchlässige, die gramnegativen und gegen Metachromgelb widerstandsfähigen Keime dagegen eine für bestimmte Stoffe, wie Jod, Metachromgelb u. a. undurchlässige, also eine semipermeable Hülle aufweisen.

Auf die älteren, von Unna[2]) und später von Grimme[3]) im Sinne der chemischen Erklärungsweise der Gram-Färbung gedeuteten Momente soll hier nicht nochmals ausführlich eingegangen werden; daß chemische Verschiedenheiten des Substrates unter Umständen tatsächlich für ein verschiedenes Gram-Verhalten verantwortlich gemacht werden müssen, zeigen u. a. auch die späteren Beobachtungen von Cedercreutz[4]), nach denen Butter, Weizenstärke, Hühnereiweiß, Peptonum siccum Witte „mehr oder minder grampositiv“ sind, Agar-Agàr dagegen

---

1) Eisenberg, Ph., Studien zur Ektoplasmatheorie. II. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 49. 1909. S. 464.)
2) Centralbl. f. Bakt. Bd. 3. 1888. S. 189, 218.
3) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Bd. 32. 1902. S. 161.
4) Cedercreutz, A., Studium über die Bedingungen des positiven oder negativen Ausfallens der Gram-Färbung bei einigen Bakterien. (Arch. f. Dermat. u. Syphil. Bd. 93. 1908. S. 355.)

ein gramnegatives Verhalten zeigt. Von Interesse dürfte weiter der folgende, ebenfalls nicht der Bakteriologie entnommene und meines Wissens bisher nicht bekannte Fall sein, den ich im Botanischen Institut Rostock (Geheimrat Prof. Falkenberg) kennen lernte, und bei dem wir ebenfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit chemische Verschiedenheiten des Substrates für ein verschiedenes Gram-Verhalten verantwortlich machen müssen. Dünne Querschnitte durch pflanzliche Gewebe, in bekannter Weise nach Gram gefärbt und mit Eosin-Nelkenöl nachgefärbt, zeigen die verholzten Membranen schön grampositiv, während die nicht verholzten gramnegativ erscheinen und sich mit Eosin kontrastfärben. Hier gibt also die Gram-Färbung eine Reaktion auf Verholzung ab, d. h. auf esterartige Verbindungen der Zellulose mit aromatischen Stoffen (Vanillin, Coniferin u. a.).

Wenn wir berücksichtigen, daß wir uns, wie bereits oben betont, das Wesen jeglicher Färbung, also auch der Gram-Färbung, als chemische Bindung vorstellen müssen, und daß andererseits nach den obigen Versuchen die wirksamen metachromgelbartigen Stoffe mit eiweißartigen Substanzen Verbindungen eingehen, so kann in der Tat der Gedanke an eine chemische Deutungsweise von Gram-Verhalten und Metachromgelbverhalten, d. h. also an eine spezifische chemische Plasmabeschaffenheit der grampositiven gegenüber den gramnegativen Bakterien, naheliegen, wobei also die gleiche chemische Beschaffenheit sowohl die Ursache des Gram-Verhaltens, wie des Metachromgelbverhaltens sein müßte.

Ueber die Art dieser chemischen Plasmaeigentümlichkeiten, welche einerseits die Farbfestigkeit bei der Gram-Färbung, andererseits die Bindungsmöglichkeit von Eiweiß und Metachromgelb bestimmen, lassen sich nun aber, wenn wir von gewissen, im übrigen noch der Nachprüfung bedürftig erscheinenden Angaben Grimmes absehen, bisher kaum Vermutungen aussprechen. Ungleich wichtiger aber muß die Berücksichtigung folgenden Momentes erscheinen, das einen wesentlichen Einwand gegen die obige chemische Erklärungsweise darstellt und diese überhaupt in Frage zu stellen geeignet scheint. Aus den bereits im obigen erwähnten und weiteren hier nicht im einzelnen anzuführenden Versuchen mit Metachromgelbnährböden mit besonderem Eiweißzusatz folgt, daß ganz verschiedene eiweißartige Stoffe eine Bindung des im Nährboden enthaltenen Metachromgelbs bewirken: neben dem Eiweiß der grampositiven Bakterien Rinderserum, Schafserum, Kaninchenserum, Meerschweinchenserum, Menschenserum (Ascites, Menschenblut), Hühnereiweiß, Peptonum siccum Witte; auch war es prinzipiell gleichgültig, ob die Eiweißverbindungen im natürlichen Zustand (z. B. als Ascitesagar, Menschenblutagar), oder aber nach Veränderung durch höhere Temperaturen (z. B. im Loeffler-Serum) auf ihre Verbindungsmöglichkeit mit Metachromgelb untersucht wurden. Wir haben also sichtlich eine allgemein gültige Regel, daß metachromgelbartige Stoffe durch Stoffe eiweißartiger Natur gebunden werden, und daß die Natur dieser eiweißartigen Stoffe von untergeordneter, vielleicht von gar keiner Bedeutung ist.

Diese Feststellung läßt das Verhalten der gegen Metachromgelb empfindlichen, grampositiven Bakterien, bei denen wir eine Bindung Eiweiß + Metachromgelb annehmen müssen, als den einfacheren Fall

erscheinen; erklärungsbedürftig dagegen bleibt das Verhalten der durch Metachromgelb nicht beeinflußbaren, gramnegativen Bakterien. Unter der Voraussetzung, daß eine besondere chemische Beschaffenheit des Plasmas die Ursache ist, müssen wir, im Hinblick auf die gefundene Regel, daß metachromgelbartige Stoffe mit Eiweiß Verbindungen eingehen, für die gramnegativen, gegen Metachromgelb widerstandsfähigen Keime eine nicht nur von dem Eiweiß der grampositiven Bakterien, sondern von demjenigen eiweißartiger Stoffe schlechthin verschiedene Eiweißbeschaffenheit annehmen. Das aber ist eine prinzipiell sehr weitgehende Forderung, der wir uns ohne wirkliches Beweismaterial nicht ohne weiteres anschließen dürfen; und da wir über solches zurzeit nicht verfügen, müssen wir vorläufig die chemische Erklärungsweise im Sinne Unnas doch wohl als noch nicht genügend begründet ansprechen und die zweite oben ausgesprochene Erklärungsmöglichkeit mit heranziehen.

Danach weisen grampositive und gramnegative Bakterien eine in bezug auf Farbstoffspeicherung und -bindung gleiche chemische Beschaffenheit auf; die Unterschiede liegen in dem Bau der Membran, derart, daß z. B. bei den grampositiven Bakterien die Farbstoffe ungehindert ins Innere eindringen können, während die gramnegativen eine semipermeable Außenschicht aufweisen, die wohl für Wasser und natürlich auch für bestimmte, in Wasser gelöste Nährstoffe permeabel, für Jod und die in Betracht kommenden Farbstoffe dagegen ganz oder in weitgehendem Maße impermeabel ist. Die fehlende, bezw. unvollkommene Färbung nach Gram beruht dann auf einem unvollkommenen Eindringen des Gentianaviolettes, bezw. der Jodlösung, das ungehinderte Wachstum der gleichen Keime auf Metachromgelbnährböden darauf, daß die metachromgelbartigen Stoffe die Außenhülle des Bakterienkörpers nicht passieren können und dementsprechend indifferent bleiben müssen.

Aus der Pflanzenphysiologie ist uns aus den Untersuchungen von Pulst[1]) in Penicillium glaucum ein Beispiel bekannt geworden, wo hochgiftige Substanzen des Nährbodens deswegen nicht giftig einwirken, weil sie in das Innere des Organismus nicht einzudringen vermögen. Penicillium glaucum verdankt seine Fähigkeit, auch auf hochkonzentrierten Kupfersulfatlösungen noch gut zu gedeihen, der Eigentümlichkeit, dem giftigen Kupfersulfat den Eintritt in das Innere der Zelle zu verwehren.

An dieses Beispiel werden wir bei dem Verhalten der gramnegativen Bakterien auf metachromgelbhaltigen Nährböden erinnert. Es fragt sich nun zunächst, wo wir eine äußere semipermeable Schicht der Bakterienzelle zu suchen haben. Bei den Zellen der höheren Pflanzen, die ja schon wegen ihrer bedeutenderen Größe ein ungleich geeigneteres Untersuchungsobjekt darstellen, ist die semipermeable Schicht, welche über den Eintritt oder Nichteintritt der im Wasser gelösten Stoffe entscheidet, nicht die Zellmembran, sondern bekanntlich die äußerste Plasmahaut; bei den Bakterien bedarf die Frage noch besonderer Untersuchungen. Während die pflanzliche Zellmembran ein totes Produkt der eingeschlossenen, lebenden Zelle darstellt, ist die Bakterienmembran möglicherweise anders zu bewerten. Nach den bekannten Zettnowschen Unter-

---

1) Pulst, C., Die Widerstandsfähigkeit einiger Schimmelpilze gegen Metallgifte. (Jahrb. f. wiss. Botan. Bd. 37. 1902. S. 205.)

suchungen[1]) wird die Bakterienhülle als äußeres „Ektoplasma" dem inneren „Entoplasma" gegenübergestellt. In diesem Falle wäre die Membran ein lebender Bestandteil der Bakterienzelle und müßte als äußerste Schicht des Protoplasmas angesprochen werden; sie entspricht dann also nicht der Membran, sondern der äußersten Plasmaschicht der Zelle einer höheren Pflanze, In Widerspruch dazu steht aber anscheinend ihr Verhalten in den plasmolytischen Versuchen A. Fischers[2]), in denen die Membran insoweit die Rolle der Membran der höheren Pflanzenzelle spielt, als sie festbleibt, während sich das sogenannte „Entoplasma" von ihr loslöst, wie der Plasmaschlauch einer höheren pflanzlichen Zelle. Dementsprechend könnte also nicht die Bakterienmembran, sondern die äußerste Schicht des „Entoplasmas" als semipermeable Hülle angesprochen werden. Auf jeden Fall liegen hier noch Unklarheiten vor, die weitere Untersuchungen über das Wesen der Bakterienmembran erwünscht erscheinen lassen müssen.

Immerhin müssen wir auch jetzt schon im Hinblick auf das Verhalten von Penicillium glaucum die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß die auf Metachromgelbnährböden ungehemmt wachsenden Bakterien dies deshalb tun, weil das giftige Metachromgelb eine für diesen Stoff undurchlässige, semipermeable Hülle nicht zu passieren vermag. Diese gleiche Hülle könnte dann für das Nichtpassieren bestimmter Stoffe bei dem Prozeß der Gram-Färbung verantwortlich gemacht werden. Unter Bezugnahme auf die plasmolytischen Versuche Fischers, hat bereits Brudny[3]) auf die offensichtlichen Beziehungen hingewiesen, die zwischen Gram-Verhalten und Permeabilität bestehen. Es scheint daher auf den ersten Blick nichts im Wege zu stehen, Metachromgelbverhalten und Gram-Verhalten auf die gleiche Ursache, das Vorhandensein einer semipermeablen Membran bei den gramnegativen Bakterien und ihr Fehlen bei den grampositiven zurückzuführen.

Eine derartige Schlußfolgerung, welche die ganz auffallende Uebereinstimmung zwischen Metachromgelbverhalten und Gram-Verhalten zu erklären imstande wäre, erfordert nun aber zunächst die Beseitigung eines Bedenkens. Bei dem Metachromgelbverhalten handelt es sich um die Semipermeabilität der lebenden Bakterienzelle, bei dem Gram-Verhalten dagegen um diejenige der durch Fixieren abgetöteten und chemisch, wie vor allem physikalisch sicher veränderten Zelle. Bei der normalen pflanzlichen Zelle ist die spezifische Semipermeabilität an das Leben der Zelle gebunden; Aufhören der Semipermeabilität und damit Unmöglichkeit der Plasmolyse werden als Zeichen des Todes angesehen. Wenn wir diese, für die normale pflanzliche Zelle gültige Gesetzmäßigkeit auf die Bakterienzelle übertragen, so kann es nicht statthaft erscheinen, die gleiche Semipermeabilität noch für Färbungserscheinungen der toten Bakterienzelle verantwortlich zu machen. Auf jeden Fall müssen wir also bei einem Vergleich der Permeabilitätserscheinungen der lebenden und der durch Fixieren abgetöteten Zelle große Vorsicht üben. So einfach, wie z. B. Brudny die ganze Sache ansah, der sogar

---

1) Literaturangaben siehe z. B. bei Gotschlich, Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen, in Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. I. S. 30.

2) Fischer, A., Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903.

3) Centralbl. f. Bakt. Abt. II. Bd. 21. 1908. S. 62.

so weit ging, unmittelbar „aus dem Verhalten lebender Bakterien gegen gelöste chemische, indifferente Stoffe Schlüsse auf die Permeabilität für Jod zu ziehen“, liegen die Dinge doch nicht.

Auf Grund unserer sonstigen Kenntnisse vom Wesen der Semipermeabilität der Zellhaut darf es also nicht gestattet erscheinen, eine semipermeable, äußerste Plasmaschicht in gleicher Weise, wie für das Verhalten der lebenden Bakterien gegen Metachromgelb, auch für das Nichteindringen von anderen Farbstoffen bezw. Jod in die tote Zelle verantwortlich zu machen. Daher müssen wir sagen, daß 1) entweder das Gram-Verhalten nicht auf die gleichen Semipermeabilitätserscheinungen zurückzuführen ist, wie das Metachromgelbverhalten, oder daß 2) die in Betracht kommende semipermeable Schicht der Bakterienzelle nicht, wie bei den Zellen der höheren Pflanzen, die lebende äußerste Plasmaschicht ist, sondern daß eine tote semipermeable Außenhülle existiert, die einerseits das Metachromgelbverhalten der innen befindlichen lebenden Zelle, andererseits das Gram-Verhalten des toten Bakterienkörpers bestimmt.

Ueber die Existenz solcher toter, semipermeabler Außenhüllen, welche die einzelnen Zellen einhüllen, wissen wir bisher nichts; jedoch ließe das Vorkommen solcher toter semipermeabler Schichten an den Samen bestimmter Pflanzen die Existenz ähnlicher Membranen an der Bakterienzelle immerhin nicht ganz ausgeschlossen erscheinen. Aus den Untersuchungen von Brown[1]), Schroeder[2]), Gaßner[3]) u. a. sind eine Reihe von Fällen bekannt geworden, in denen Samen von toten, semipermeablen Schichten eingeschlossen sind, die für Wasser und bestimmte, in dem Wasser gelöste Stoffe, z. B. Jod, permeabel, für andere Stoffe, z. B. Salpeter, impermeabel sind.

Unmöglich kann also die Existenz einer solchen toten und nach dem Fixieren der gramnegativen Bakterien erhalten bleibenden, semipermeablen Hülle nicht erscheinen; jedoch ergeben sich speziell für die Betrachtung der Gram-Färbung gewisse Schwierigkeiten, die vor allem darin bestehen, daß ja auch bei den gramnegativen Bakterien tatsächlich ein Eindringen des Gentianavioletts und der Jodlösung stattfindet. Das Entscheidende bei der Gram-Färbung ist eben sichtlich nicht das Eindringen von Gentianaviolett und Jodlösung, denn in dieser Hinsicht verhalten sich grampositive und gramnegative Bakterien höchstens quantitativ verschieden, sondern die Frage, ob ein Austritt der Verbindung Gentianaviolett + Jod möglich ist, oder nicht. In dieser Richtung aber versagt die Annahme einer semipermeablen Hülle in dem eben dargelegten Sinne.

Dagegen geben einige unlängst veröffentlichte, interessante Ausführungen Rippels[4]) über die Bedeutung zelluloseähnlicher Außenschichten und ihre Undurchlässigkeit für absoluten Alkohol einen wich-

---

1) Brown, A. J., On the existence of a semi-permeable membrane enclosing the Seeds of some of the Gramineae. (Ann. of Bot. Vol. 21. 1907. p. 79.)

2) Schroeder, H., Ueber die selektiv-permeable Hülle des Weizenkorns. (Flora. N. F. Bd. 2. 1911. S. 186.)

3) Gaßner, G., Beiträge zur Frage der Lichtkeimung. (Zeitschr. f. Bot. Bd. 7. 1915. S. 609.)

4) Rippel, A., Bemerkungen über die vermeintliche Widerstandsfähigkeit des trockenen pflanzlichen Protoplasmas gegen wasserfreien Alkohol, Aether und andere Anaesthetica. (Biolog. Centralbl. Bd. 37. 1917. S. 477.)

tigen Hinweis und lassen eine andere, die ganzen Verhältnisse allerdings ungleich komplizierter erscheinen lassende Möglichkeit offen. Rippel gibt in umfangreichen Darlegungen für die bisher angenommene Resistenz „des trockenen pflanzlichen Protoplasmas gegen wasserfreien (oder auch wasserarmen) Alkohol, sowie gegen wasserfreien Aether, Chloroform und andere Anaesthetica und wasserfreie organische Flüssigkeiten“ ... „eine ganz grob mechanische Erklärung“ dahin, daß nicht das trockene Protoplasma resistent ist, sondern daß eine in bestimmter Weise undurchlässige, zellulosehaltige Außenhülle das Plasma der Zellen schützt, indem „die Zellulose und ihre mehr oder weniger stark veränderten Modifikationen, aber mit Ausschluß der verholzten Membranen, vermöge ihrer Eigenschaften als kolloidaler Körper in trockenem Zustand für diese wasserfreien Flüssigkeiten impermeabel“ sind. Die Ausführungen Rippels basieren in der Hauptsache auf experimentellen Feststellungen an pflanzlichen Samen, jedoch betont der Verf. mit Recht die Bedeutung dieser Versuche auch für die bekannten Resistenzerscheinungen der Bakterienzelle gegen die angeführten Stoffe. Im Zusammenhang damit verweist er darauf, daß bereits Krönig und Paul[1]) der Membran eine große Rolle bei der Diffusion von Giften (und somit auch der Desinfektion) zuweisen, ferner daß Beyer[2]) die Alkoholresistenz als eine Eigenschaft der Bakterienmembran anspricht: „dem Alkohol, der eine stark austrocknende Wirkung hat, muß das Eindringen in die Bakterien, d. h. die Möglichkeit, bakterizid zu wirken, durch Gegenwart von Wasser geschaffen werden.“

Die Rippelschen Betrachtungen lassen sich nun aber, außer zur Erklärung der Resistenzerscheinungen des Protoplasmas, auch zur Vertiefung des Problems der Gram-Färbung heranziehen. Wenn wir annehmen, daß bestimmte Bakterien eine kolloidale Hülle besitzen, die sich wie die zelluloseartige Samenhülle in den Versuchen Rippels verhält, so müßten diese Bakterien einerseits metachromgelbempfindlich und andererseits grampositiv sein. Denn in feuchtem Zustande sind diese Membranen für Wasser und die im Wasser gelösten Stoffe, also wohl auch Metachromgelb, durchlässig, so daß eine Einwirkung auf den innen befindlichen Protoplasten möglich ist. Was die Gram-Färbung anbetrifft, so können die wässerige Anilinwassergentianaviolettlösung und die wässerige Jodlösung die Membran ebenfalls glatt passieren; dagegen kann bei der nun folgenden Behandlung mit absolutem Alkohol eine Entfärbung nicht eintreten, weil die nunmehr trockenen Bakterienhüllen dem Eindringen des Alkohols Schwierigkeiten machen und so der Entfärbung widerstehen. In Uebereinstimmung mit einer solchen Deutung würde vor allem die Tatsache stehen, daß, wie Neide[3]) ausführlich zeigte, wässerige Alkohollösungen ungleich schneller entfärben, als absoluter Alkohol; auch ließe sich die notwendige Annahme, daß die Membran der durch Fixieren abgetöteten Bakterienzelle keine Veränderung gegenüber der lebenden Bakterienzelle aufweist, mit

---

1) Krönig, B., u. Paul, Th., Die chemischen Grundlagen von der Lehre von der Giftwirkung und Desinfektion. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. S. 1.)

2) Beyer, A., In welcher Konzentration tötet wässeriger Alkohol allein oder in Verbindung mit anderen desinfizierenden Mitteln Entzündungs- und Eiterungserreger am schnellsten ab? (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 69. 1911. S. 225.)

3) Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 35. 1904. S. 508.

einer zelluloseähnlichen Natur der Membran in Einklang bringen. Und schließlich sei darauf hingewiesen, daß zelluloseähnliche Membranen bei bestimmten Bakterien tatsächlich vorzukommen scheinen. „Ganz fehlt die Zellulose aber nicht, so enthält die Wand der Heubazillen und von Eiterkokken sicher Spuren davon“ (A. Fischer)[1], wobei hier daran erinnert sei, daß sowohl Heubazillen, wie Eiterkokken tatsächlich grampositiv sind. Weitere Angaben über zelluloseähnliche Bakterienmembranen finden wir bei Dreyfuß[2], Emmerling[3], Hansen[4] u. a.

Für die gramnegativen, gegen Metachromgelb unempfindlichen Bakterien müßten wir dann weiter die Annahme einer andersartigen, nicht zelluloseähnlichen Membran machen, die semipermeable Eigenschaften in dem Sinne aufweist, daß sie dem Metachromgelb und verwandten Stoffen den Zutritt in das Innere der lebenden Zelle verwehrt. Beim Fixieren der Bakterien wird dann, genau wie beim Tode der lebenden pflanzlichen Zelle, die Semipermeabilität dieser Hautschicht aufgehoben, so daß beim Prozeß der Gram-Färbung Gentianaviolett und Jodlösung ungehindert eindringen können. Nachbehandlung mit absolutem Alkohol muß Entfärbung bedingen, weil eine den Alkoholzutritt erschwerende Schicht zelluloseähnlicher, kolloidaler Natur fehlt.

So können wir auf dem vorstehenden Wege Metachromgelbverhalten und Gram-Verhalten ebenfalls auf denselben Faktor, nämlich die Funktion der Bakterienmembran, zurückführen. Beide Erscheinungen wären dann, vorausgesetzt natürlich, daß weitere Untersuchungen die Richtigkeit der hier nur in durchaus hypothetischer Form vorgebrachten Vermutungen bestätigen, nichts weiter, als ein Ausdruck von Verschiedenheiten der Bakterienmembran, über deren wirklichen Bau wir, wegen der Feinheit des Untersuchungsobjektes und des dadurch bedingten vielfachen Versagens der mikrochemischen Untersuchungsmethoden, bisher doch noch immer recht wenig wissen.

---

1) Fischer, A., Vorlesuegen über Bakterien. Jena 1903. S. 11.

2) Dreyfuß, Ueber das Vorkommen von Zellulose in Bazillen etc. Straßburg 1894.

3) Emmerling, Zur Kenntnis der Sorbosebakterien. (Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 1899. S. 541.)

4) Hansen, Recherches sur les bactéries acétifiantes. (Compt. rend. d. trav. de Laborat. Carlsberg. T. 3. 1894.) (G. C.)

Nachdruck verboten.

Verschlusshülsen für Kulturröhrchen und Vorratsgefässe zur Verhinderung der Verdunstung[1]).

[Aus der Prosektur des k. k. Krankenhauses Wieden in Wien.]

Von Dr. **Emil Löwi.**

Wenn auch Bakterienkulturen in den auf gewöhnliche Weise mittels Wattepfropfens verschlossenen Reagenzröhrchen schon wenige Tage nach der Aussaat den Höhepunkt ihrer Entwickelung erreicht haben und dann das Wachstum nur mehr langsam fortschreitet und endlich ganz oder nahezu ganz stillesteht, behalten sie bekanntlich doch — von besonders empfindlichen Organismen, wie es etwa die meisten Streptokokkenstämme sind, abgesehen — gewöhnlich ihre Ueberimpfbarkeit wochen- und selbst monatelang bei und scheinen in ihrer Lebensfähigkeit vorwiegend dadurch bedroht zu sein, daß der Nährboden durch Verdunstung allmählich wasserärmer wird und endlich samt der Kultur vollständig vertrocknet. Um nun in einer Sammlung von Bakterienkulturen alle Stämme lebensfähig zu erhalten, muß stets für rechtzeitige Ueberimpfung gesorgt werden, was um so mehr Zeit und Mühe erfordert, je reichaltiger die Sammlung ist, und in je kürzeren Zwischenzeiten die Ueberimpfung vorgenommen werden muß. Zur Einschränkung der Verdunstung ist es, abgesehen von der Aufbewahrung der Kulturen in einem Raume bei einer niedrigeren Temperatur als der des Brutschranks, also gewöhnlich bei Zimmertemperatur, zweckmäßig, den Wattepfropfen durch einen dichteren Verschluß zu ergänzen oder zu ersetzen. Stanniolpapier als Ueberzug der freien Watteflāche und der Röhrchenmündung erwies sich als nicht genug dichtend; die in den Handlungen für Laboratoriumsbedarf erhältlich gewesenen, auf Reagenzröhrchen passenden Stanniolkappen, ähnlich den auf Wein- und Mineralwasserflaschen vorhandenen, haben sich vermutlich nicht wesentlich anders verhalten. Metallkappen aus „fusible metal" [2])

---

1) Die im folgenden beschriebenen Verschlußhülsen haben eine große Aehnlichkeit mit dem von Prof. Th. Kasparek in Bd. 79 dieser Zeitschr. auf S. 318 beschriebenen und abgebildeten „Reagenzröhrchenverschluß ohne Wattestopfen". Es ist wohl kaum notwendig, besonders zu bemerken, daß die beiden Verschlüsse vollkommen unabhängig voneinander entstanden sind, zumal sie verschiedenen Zwecken dienen, und außerdem, wie aus dem folgenden Texte hervorgeht, meine Versuche schon vor $1^1/_4$ Jahren begonnen haben. Im Sommer 1916 habe ich sie im k. k. Serotherapeutischen Institut in Wien demonstriert. Obwohl wegen der gegenwärtig obwaltenden Schwierigkeit bei der Erzeugung der notwendigen Glasgegenstände meine Versuche noch nicht ganz beendigt werden konnten, möchte ich begreiflicherweise diese Notizen nun nicht weiter zurückbehalten, sondern sie in der Form, die ich ihnen auf Grund meiner bisherigen Erfahrungen gegeben habe, erscheinen lassen. — Die als Fußnote zu Th. Kaspareks Notiz von der Redaktion angeführte Arbeit in Bd. 10, 1891, dieses Blattes, S. 657 (Schill, „Ersatz des Wattestopfens"), war mir nicht bekannt. Sie beschreibt ziemlich lange Glashülsen, die über die Kulturröhrchen geschoben werden, und erwähnt mit einem Satze („Sollen Dauerkulturen durch Unterbrechung des Wachstums hergestellt werden, so gießt man in den Zwischenraum flüssiges Paraffin") auch die Möglichkeit der vollkommenen Abdichtung des Verschlusses.

2) Glage, F., Ein Metallverschluß für Reagenzgläser. (Diese Zeitschrift. Bd. 23. S. 479.)

scheinen sich ebenfalls nicht bewährt zu haben, wenigstens konnte ich nirgends etwas darüber finden, noch auch das Metall, eine Legierung ähnlich dem Woodschen oder Roseschen Metall, erhalten. Dagegen sind Gummikappen sehr zweckmäßig; ich habe bei ihrer Verwendung Kulturen, unter anderen von Typhus- und Dysenteriebakterien, über 1 Jahr lang lebend erhalten, wenn auch die Nährböden mehr oder weniger eintrockneten. Uebelstände sind ihre Kostspieligkeit und ihre nicht sehr große Haltbarkeit; außerdem entwickeln sich unter ihnen leicht Schimmelpilze, von denen nach Durchwachsung des Wattepfropfens Sporen auf den Nährboden herabfallen können, eine Gefahr, die durch Sterilisierung der Gummikappen im Dampftopf vor ihrer Verwendung vermindert, aber nicht ganz beseitigt wird. Vollständig verhindert wird die Verdunstung durch Versiegeln der Kulturröhrchen: auf den einige Millimeter in das Röhrchen hineingeschobenen Wattepfropfen wird bis an den Rand Siegellack aufgetropft. Diese Verschlußmethode ist die beste von allen und für sehr lang aufzubewahrende oder zu versendende Kulturen am meisten zu empfehlen. Handelt es sich aber darum, von einer Kultur wiederholt innerhalb kürzerer Zeiträume Material zu entnehmen, dann stellt das jedesmalige Aufschmelzen des Verschlusses sowie das nun ziemlich schwere Herausziehen und nachherige Wiedereinbringen des Wattepfropfes und neuerliche Versiegeln eine sehr große Unbequemlichkeit dar. Ich verwende deshalb Glaskappen, die gerade über die Reagenzröhrchen passen[1]) — ich nenne sie „Verschlußhülsen" — und durch eine leicht entfernbare Masse zwischen den beiden Glaswänden gedichtet werden. Als Verschlußmassen habe ich Guttaperchapapier und Plastilin erprobt und geeignet gefunden. Das Guttaperchapapier wird mit der Schere in $^1/_2$—1 cm breite Streifen geschnitten, mit denen das Reagenzröhrchen in einer Entfernung von etwa 2 cm vom Rande unter leichtem Erwärmen nahe der Flamme umwickelt wird, bis die Verschlußhülse über den sich bildenden, flachen Ring nicht mehr hinübergeht; dann wird vorsichtig bis zum beginnenden Schmelzen erhitzt, die Verschlußhülse unter Drehen langsam in die erweichte Masse hineingedrückt und erkalten gelassen. Ist der Verschluß gut ausgeführt, dann ist der Inhalt des Reagenzröhrchens vor Verdunstung ebenso sicher geschützt, wie bei Versiegelung desselben[2]). Manchmal bleiben einzelne feine Luftkanälchen, die man leicht übersieht, in der Masse zwischen den beiden Glaswänden

---

1) Glaskappen von 3 cm Länge (ohne Kuppe gemessen), die über die Reagenzröhrchen von 15 mm lichter Weite passen, werden von S. Reich u. Co., Wien IV, Margaretenstraße 23, und von Carl Woytaček, Wien IX, Frankgasse 10, geliefert, und zwar mit der Gewähr, daß jede Hülse über jedes Röhrchen paßt.

2) Zur Prüfung der Größe der Austrocknung bei Anwendung der verschiedenen Verschlüsse wurden je 2 Schrägagarröhrchen unter einfachem Watteverschluß, versiegelt, mit Gummikappen und mit Glashülsen-Guttaperchaverschluß bei 37° gehalten und vom 24. April bis 27. Nov. 1916 beobachtet, also unter Verhältnissen, die sowohl bezüglich der Zeitdauer, als auch der Temperatur ungünstiger waren, als sie in Wirklichkeit meist gefordert werden. Am 2. Juni war der Nährboden unter dem Watteverschluß ganz vertrocknet, der unter den Gummikappen gesprungen und besonders an den Rändern deutlich eingetrocknet, während die mit Siegellack und die mit Glaskappen verschlossenen Röhrchen ganz gleich aussahen und frisch gebliebenen Agar enthielten. Am 27. Nov., bei Abbruch des Versuches, fand sich folgendes:

Gummikappen: Agar stark vertrocknet, gegen den Boden des Reagenzröhrchens zurückgezogen. (Die unverletzt aussehenden Gummikappen erwiesen sich als sehr brüchig geworden.)

Siegellackverschluß: Agaroberfläche konkav eingesunken, sonst nicht wesentlich

zurück, dann tritt eine sehr langsame Verdunstung ein; diese ist aber nicht größer als bei Verwendung von Gummikappen. Ich pflege deshalb vorsichtshalber nach vollständiger Erhärtung der Verschlußmasse den aus der Hülse herausgequollenen Wulst noch einigemal mit einem Guttaperchapapierstreifen zu umwickeln und diesen unter leichtem Erwärmen beiderseits an die Glaswandungen fest anzudrücken. Das Oeffnen bietet nach gelinder Erwärmung keine Schwierigkeit. Die Guttaperchapapiermasse läßt sich vom Glas während des Erkaltens durch bloßes Reiben mit dem Finger oder mit einem trockenen Leinwandläppchen vollständig entfernen; gelegentlich als Trübungen zurückbleibende Spuren verschwinden durch Putzen mit Xylol. Die bekannte Eigenschaft des Guttapercha, bei längerem Lagern brüchig zu werden, beeinträchtigt seine Verwendbarkeit für vorliegenden Zweck nicht. Mit Plastilin[1]) wird die Dichtung auf ähnliche Weise vorgenommen: Ein kleiner Ballen wird zu einem etwa federkieldicken Zylinder umgeformt, dieser in entsprechender Höhe um das Reagenzröhrchen gelegt und etwas abgeflacht — sowohl Glas als Finger müssen vollkommen trocken sein — und die aufgesetzte Hülse in die nun ringförmige Masse hineingedreht, deren außerhalb ersterer bleibender Teil nun gleichmäßig festgedrückt wird, so daß der Hülsenrand ganz innerhalb des Plastilins zu liegen kommt. Dieser Verschluß ist leichter herzustellen und zu entfernen als der vorher beschriebene; er ist aber wegen der Weichheit der Masse leichter verletzlich; Papier wird bei dauernder Berührung mit der Dichtungsmasse allmählich fett. Der Verschluß scheint ebenso dicht zu sein wie der erste.

Verwendungsweise. Ich halte die Verschlußhülsen stets steril vorrätig und schiebe sie nach Bedarf auf die länger aufzubewahrenden Röhrchen, deren Wattepfropf gut abgeflammt, genügend tief hineingesteckt und frei von abstehenden Flöckchen sein muß, und zwar so, daß oberhalb der Watte ein Luftraum in der Hülse übrigbleibt. Sterilisiert werden sie bei 160° ½ Stunde lang, am besten in einer entsprechenden Glasdose nebeneinander stehend, in der sie auch aufbewahrt werden. Wie Kulturen werden auch Nährböden vor Verdunstung durch Verschlußhülsen geschützt: seltener gebrauchte, wie Loeffler-Serum oder Serumagar, in gebrauchsfertigem Zustande, also abgefüllt in Röhrchen, die gewöhnlichen, in größeren Mengen vorrätig gehaltenen, auf entsprechend geformte Kolben[2]) von 100 oder 200 ccm Inhalt verteilt.

August 1917.

---

vertrocknet. (Eigentümlicherweise war die Siegellackmasse, obwohl man niemals eine Erweichung wahrnehmen konnte, mehrere Millimeter tief in die Röhrchen hinabgezogen.)

Verschlußhülsen mit Guttapercha: Agar, von einer leichten Konkavität der Oberfläche abgesehen, ganz frisch.

1) Zuerst von O. Lentz als gasdichte Verschlußmasse verwendet (diese Zeitschrift Bd. 53. 1910. S. 360); von L. Heim (Lehrb. d. Bakt. 1911. S. 117) zum Verschließen von Reagenzröhrchen unter Verwendung einer auf den Rand des Röhrchens gelegten runden Kartonscheibe angegeben.

2) Ich benutze Kolben von gewöhnlicher oder Erlenmeyer-Form mit randlosem Hals, der bei den keineren die Maße meiner Reagenzröhrchen besitzt und infolgedessen in dieselben Verschlußhülsen paßt.

Inhalt.

Die Redaktion des „Centralblatts für Bakteriologie und Parasitenkunde“ richtet an die Herren Mitarbeiter die ergebene Bitte, etwaige Wünsche um Lieferung von besonderen Abdrücken ihrer Aufsätze entweder bei der Einsendung der Abhandlungen an die Redaktion auf das Manuskript schreiben zu wollen oder spätestens nach Empfang der ersten Korrekturabzüge direkt an den Verleger, Herrn Gustav Fischer in Jena, gelangen zu lassen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 81. Heft 7.
Ausgegeben am 22. August 1918.

Ueber das Wachstum von B. coli auf Lackmusmannitagar.

[Aus dem Hygienischen Institut der deutschen Universität in Prag (Vorstand: Oberstabsarzt Prof. Dr. O. Bail).]

Von Dr. Hans **Wollin**, Oberarzt.

In einer früheren Arbeit wies ich darauf hin, daß B. coli auf Lackmusmannitagar teils blaue, teils rote Kolonien bildet, und erklärte dieses Verhalten damit, daß das Säuerungsvermögen der Coli-Bakterien ein (in bezug auf Mannit) fluktuierendes, individuelles ist, das den einzelnen Individuen rasch verloren geht, aber auch leicht wiedergewonnen wird. Dem hat Gassner heftig widersprochen. Er argumentiert folgendermaßen: Rotes Wachstum beweist natürlich Säurebildung, blaues deutet auf Alkalibildung; je mehr Stickstoffsubstanz als Nährsubstrat geboten wird, um so größer ist die Alkalibildung, je mehr Mannit im Nährsubstrat vorhanden ist, um so reichlicher die Säurebildung. In einer Versuchsreihe, in welcher Gaßner verschiedene Mengen Stickstoffsubstanz und Mannit einem Lackmusagar zusetzt, findet er jene Nährbodenzusammensetzung, bei der blaue und rote Kolonien wachsen. In Lackmusmannitagar vollen N-Gehalts halten sich um 1 Proz. Mannit Säure- und Alkalibildung annähernd das Gleichgewicht, denn hier kann man in 22—46 h rotes und blaues Wachstum beobachten. „Die 1-proz. Mannitkonzentration ist diejenige, bei der sich Alkali- und Säurebildung das Gleichgewicht halten und dementsprechend rote und blaue Kolonien gleichzeitig auftreten."

Blaues Wachstum spricht aber nicht eindeutig für Alkalibildung; auf alkalischem, also blauem Lackmusmannitagar, wächst B. coli auch dann blau, wenn er mehr Säure als Alkali bildet, die gebildete Säure jedoch zur Neutralisierung des Nährbodens nicht hinreicht. Dieser Faktor ist von Gaßner nicht berücksichtigt; ferner würde das Auftreten blauer und roter Kolonien nebeneinander eine verschiedene N- und Mannitkonzentration der einzelnen Teile des Nährbodens als erwiesen voraussetzen.

In meinen neuen Versuchen wurde in flüssigen Nährböden mit wechselndem Mannitgehalt die Säurebildung von 2 Coli- und 2 Typhusstämmen quantitativ zu bestimmen versucht; die Bestimmung erfolgte nach 24 und 48, in einer Versuchsreihe auch nach 72 Stunden. Als Nährböden dienten: 1-proz. Peptonlösung; Bouillon mit Zusatz von 1 Proz. Nutrose; ferner ein Asparaginnährboden folgender Zusammensetzung: Brunnenwasser 800 g, Asparagin 3 g, Kochsalz 5 g, Magnes. sulf. 0,3 g. Titriert wurden immer 5 ccm des bewachsenen Nährsubstrats mit $\frac{n}{10}$ Oxalsäure, bezw. $\frac{n}{10}$ NaOH. Als Jndikator diente neutrale Lackmustinktur; es wurde bis auf 0,05 ccm genau titriert.

Aus den in der Tabelle dargestellten Versuchsreihen ergibt sich, daß in flüssigen Nährböden B. coli (und typhi) minimale Alkalimengen

Gehalt an Mannit	Beimpft mit	5 ccm Asparaginnährböden werden neutralisiert				5 ccm Peptonwasser werden neutralisiert				5 ccm Bouillon mit 1 Proz. Nutrose werden neutralisiert			
		nach 24 h durch ccm	nach 48 h durch ccm	nach 72 ha durch ccm	Keimzahl nach 24 h in 1 ccm	nach 24 h durch ccm	nach 48 h durch ccm	nach 72 h durch ccm	Keimzahl nach 24 h in 1 ccm	nach 24 h durch ccm	nach 48 h durch ccm	nach 48 h durch ccm	Keimzahl nach 24 h in 1 ccm
0	—	0,1 S	0,1 S	0,1 S	—	0	0	0	—	0,1 S	0,1 S	—	—
0	Coli I	0,1 S	0,1 S	0,1 S	100 Millionen	0	0,05 S	0,25 S	100 Millionen	0,1 S	0,35 S	—	6400 Millionen
0	Typhus I	0,1 S	0,1 S	0,1 S	0,95 „	0	0	0,05 S	65 „	0,1 S	0,25 S	—	1200 „
0,1 Proz.	—	.	.	.	.	0,15 S	0,15 S	0,1 S	—	0,1 L	0,1 L	0,1 L	—
0,1 „	Coli I	.	.	.	.	0	0,05 S	0,05 S	1440 Millionen	0,4 L	0	0,2 L	1150 Millionen
0,1 „	Typhus I	.	.	.	.	0,25 L	0,1 L	0,05 L	1480 „	0,5 L	0,25 L	0	1050 „
0,5 „	—	.	.	.	.	0,1 S	0,15 S	0,1 S	—	0,15 L	0,15 L	0,15 L	—
0,5 „	Coli I	.	.	.	.	0,45 L	0,6 L	0,7 L	3400 „	1,2 L	1,15 L	2,0 L	*)
0,5 „	Typhus I	.	.	.	.	0,6 L	0,65 L	0,65 L	860 „	1,3 L	1,3 L	1,7 L	*)
1 „	—	.	.	.	.	0,1 S	0,15 S	0,1 S	—	1,1 L	0,1 L	0,1 L	—
1 „	Coli I	.	.	.	.	0,45 L	0,6 L	0,7 L	1140 „	1,3 L	1,3 L	1,9 L	*)
1 „	Typhus I	.	.	.	.	0,55 L	0,6 L	—	1590 „	1,1 L	1,05 L	1,05 L	*)
0	—	0,1 S	0,1 S	.	—	0,1 S	0,1 S	.	—	0	0	1,45 L	—
0	Coli II	0,1 S	0,15 S	.	55 Millionen	0,1 S	0,15 S	.	360 Millionen	0	0,1 S	.	1100 Millionen
0	Typhus II	0,1 S	0,15 S	.	42,5 „	0,1 S	0,15 S	.	800 „	0	0,1 S	.	Platte zerbroch.
0,1 Proz.	—	0,1 S	0,1 S	.	—	0,1 S	0,1 S	.	—	0	0	.	—
0,1 „	Coli II	0,1 S	0,1 S	.	18 „	0,05 L	0,1 L	.	660	0,5 L	0,2 L	.	8000 Millionen
0,1 „	Typhus II	0,1 S	0,1 S	.	64,5 „	0,05 L	0,2 L	.	1000 „	0,4 L	0,2 L	.	8000 „
0,5 „	—	0,1 S	0,1 S	.	—	0,1 S	0,1 S	.	—	0	0	.	*)
0,5 „	Coli II	0	0	.	130 „	0,3 L	0,55 L	.	2020 „	0,8 L	1,0 L	.	*)
0,5 „	Typhus II	0	0	.	95 „	0,3 L	0,55 L	.	250 „	0,75 L	0,8 L	.	.
1 „	—	0,1 S	0,1 S	.	—	0,1 S	0,1 S	.	—	0	0	.	*)
1 „	Coli II	0	0	.	22,4 „	0,3 L	0,6 L	.	8000 „	1,25 L	1,5 L	.	*)
1 „	Typhus II	0	0,05 L	.	54,2 „	0,3 L	0,6 L	.	2200 „	1,25 L	1,5 L	.	.

L = ccm $^1/_{10}$ n NaOH.
S = ccm $^1/_{10}$ n Oxalsäure.
*) Sehr kräftiges, hefeartiges Wachstum, bei dem sich ein dichter Satz gebildet hat.

bilden, die bei keinem der verwendeten mannitfreien Substrate nach 24 h meßbare Werte zeigten, und auch nach 48 h keinen Farbenumschlag zu bewirken vermochte; lediglich die Farbennuance wurde geändert. Schon bei einem Mannitgehalt von 0,1 Proz. überwiegt die gebildete Säure, auch nach 48 h, so daß das Alkali zu mindest neutralisiert wird, meist aber schon nach 24 h saure Reaktion auftritt. Bei 0,5 Proz. Mannit erreicht die Säurebildung ganz erhebliche Werte, die die zugefügte Lackmustinktur hochrot färben; nach 48 h erkennt man die eingetretene Alkaliproduktion nur an der Abnahme der Säurewerte bei 0,1 Proz. Mannit, bei 0,5 Proz. Mannit hat dagegen nach 48 h die Säure zugenommen. In Bouillon mit Nutrose und Mannit wurde ungefähr doppelt so viel Säure gebildet, als in Peptonwasser gleichen Mannitgehalts, die Alkalibildung war allerdings auch stärker, blieb aber noch weiter hinter der Säuerung zurück.

Auf Asparaginnährböden waren infolge des spärlichen Wachstums beide gering. So zeigte sich in flüssigen Nährböden das gerade Gegenteil von Gaßners Resultaten auf festen Substraten; mit zunehmendem N-Gehalt und gleichbleibender Mannitkonzentration stieg die Säurebildung, wohl aus dem Grunde, weil intensiveres Wachstum auftrat und auch das Gärungsvermögen durch den Nährboden günstig beeinflußt wurde.

Aus allem geht hervor, daß in flüssigen Nährböden mit 1 Proz. Mannit die Säurebildung unter allen Umständen überwiegt, das Auftreten von blauen und roten Kolonien hier sonach nicht vom Mannitgehalt abhängen kann. Der Ausgleich der gesamten Säure- und Alkaliproduktion erfolgt unterhalb 0,1 Proz. Mannit; es müßten also alle Kolonien des B. coli schon bei 0,2 Proz. Mannit rot erscheinen, wenn das Säuerungsvermögen aller Keime ein gleich starkes wäre. (Bezüglich des B. typhi stimmen meine Versuche mit denen von Gassner überein, da B. typhi auch auf festen Substraten mit 0,25 Proz. Mannit durchweg rote Kolonien bildet.) Es ist einleuchtend, daß im flüssigen Substrat nur das Gesamtresultat als starke Säuerung hervortritt, während auf festen Nährböden das Säuerungsvermögen nach seiner Intensität in Nuancen von Blau bis Hochrot in Erscheinung tritt. Aber Gaßners Versuchen fehlt auch sonst jede Beweiskraft; daß sein optimal abgestimmter Nährboden die Differenzen der Coli-Individuen besonders deutlich zeigt, weil schon kleine Ausschläge zur Geltung kommen, beweist nicht entfernt, daß diese Nährbodenzusammensetzung die Ursache der Erscheinung ist. Gaßner selbst bringt unfreiwillige Belege dafür: in einer Versuchsreihe bildet B. coli nach 24 h blaue, aber auch rote Kolonien bei vollem N-Gehalt und 0,25 Proz. Mannit, beim 3-fachen Mannitgehalt fanden sich noch blaue neben den roten Kolonien, also müssen im ersteren Falle einzelne Individuen ein recht großes, andere im letzteren Falle ein recht geringes Säuerungsvermögen besitzen. Da Gaßner diese Auffassung nicht akzeptiert, geht er auch auf die „wunderlichen Vererbungsgesetze“ nicht ein, die zeigen, daß das Säuerungsvermögen der Indivudien leicht verloren geht und leicht wieder erworben wird. Er verwirft sie kurzerhand.

Nach den in beifolgender Tabelle niedergelegten Versuchsreihen halte ich die Ergebnisse der ersten Arbeit aufrecht; die beim B. coli gefundenen Resultate habe ich keineswegs

„ohne weiteres“ auf alle anderen Bakterien übertragen, die Einschränkung durch das wichtige Wörtchen „wohl“ ist Gaßner entgangen. Ich will diese Einschränkung noch dahin erweitern, daß es heißen soll, ich erwarte ähnliche Resultate, wie beim B. coli, „wohl auch bei allen anderen, pathogenen Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe“.

Literatur.

Wollin, H. Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 77. 1917.
Gaßner, Ibid. Abt. I. Orig. Bd. 79. 1917. (G. C.)

Eine bisher unbekannte Bakterienart als Befund bei einer eigenartigen Erkrankung der Haut.

[Aus dem bakteriologischen Feldlaboratorium einer Armee.]

Von Oberarzt **E. Hofmann.**

Mit 2 Figuren im Text.

Im Sommer 1916 wurde mir ein Mann ins Revier eingeliefert mit einem Hautausschlag am rechten Unterschenkel, der sich in keiner Weise unter die bekannten Dermatosen der Extremität einordnen ließ. Die Diskussion der verschiedenen Möglichkeiten führte zu keinem Ergebnis, bis schließlich die Untersuchung des Punktates der Effloreszenzen etwas Klarheit in die Verhältnisse brachte.

Es sei zunächst die Krankheitsgeschichte wiedergegeben:

Johann K., 28 Jahre alt, Bergmann im rheinischen Industriebezirk. Familienanamnese o. B.; 1909 an der Nase operiert; als Kind Gesichtsausschläge. Frühjahr 1916 Gonorrhöe. Im Juli 1916 litt er an einem aus etwa pfenniggroßen, juckenden und etwas schuppenden Flecken bestehenden Ausschlag an beiden Beinen. Die Flecken waren von blaßroter Farbe und verschwanden nach Einpudern mit Mentholpuder in wenigen Tagen.

Ende August will K. beim Hindernisbau eine geringe Stacheldrahtverletzung am Unterschenkel erlitten und kurz darauf noch einen Stoß durch eine Uebungshandgranate an die gleiche Stelle erhalten haben.

Am 29. Aug. sollen zuerst einige rote Pickel aufgetreten sein, und am 1. Sept. hat er sich krank gemeldet wegen Schmerzen in den dicker gewordenen Knoten, in dem ödematös geschwollenen Bein und in der Leistengegend. Auf kalte Umschläge hin sei die Schwellung des Schenkels zurückgegangen, und aus den vom Arzt zuerst wohl als Furunkel angesprochenen und deshalb inzidierten Verdickungen habe sich ein kleiner Tropfen gelblicher Flüssigkeit entleert. Allgemeinerscheinungen sind niemals vorhanden gewesen, bis auf ganz geringe und bald vorübergehende Kopfschmerzen.

Als ich am 14. Sept. den Mann zum ersten Male zu sehen bekam, zeigte sich fogender Befund:

Am rechten Unterschenkel, etwas über der Mitte beginnend bis herab zum oberen Sprunggelenk, findet sich eine Anzahl geschwulstartiger, mehr oder weniger umschriebener Verdickungen.

Proximal, etwa in der Mitte des Unterschenkels, sind die größten Knoten gelegen, vom Umfang etwa eines Fünfmarkstückes und der Dicke einer Walnuß. Die Färbung ist bläulich-livide und der Uebergang ins umgebende Gewebe nicht scharf abgegrenzt. Zwei Effloreszenzen lassen an der Spitze die frische, rundliche Narbe der Inzision erkennen (vgl. Abbildung 1).

Die im unteren Drittel des Unterschenkels gelegenen Verdickungen sind wesentlich kleiner. Sie gruppieren sich — 4 an der Zahl — um den Malleolus internus herum, sind $1^1/_2$—$2^1/_2$ zu 2 cm im Durchmesser groß und etwa haselnußdick. Sie machen einen akut entzündlichen Eindruck. Die Oberfläche ist prall gespannt, bläulich bis bläulichweiß, nach dem Rande zu und in der Umgebung in Rot übergehend. Geringes Oedem im Umkreis der Knoten ist noch festzustellen und Schmerzen bei Druck und besonders beim Auftreten.

Außer den 7 erwähnten Knoten, die sämtlich an der Innenseite des Unterschenkels liegen, findet sich noch 1 im Gebiet der medialen Tibiafläche und 1, der, ca. 2-fingerbreit, über dem Malleolus lateralis und etwas hinter diesem an der Außenseite des Unterschenkels gelegen ist. Beide gleichen in Gestalt und Färbung der unteren Ausschlagsgruppe. Ferner verdient ein linsengroßes Knötchen dicht unter der distalen Gruppe an der Innenseite Erwähnung. Die Effloreszenzen gehören der Haut an und sind mit dieser deutlich auf der Unterlage verschieblich.

Eine Schenkeldrüse von etwa Haselnußgröße ist druckschmerzhaft. Sonst sind am Körper keine Drüsenschwellungen vorhanden. Herz, Lunge, Bauchorgane o. B.; Nervensystem desgleichen.

In der nächsten Umgebung der oberen Knoten ist die Unterscheidungsfähigkeit von spitz und stumpf nicht ganz sicher, und die Angaben erfolgen nicht so prompt wie an den übrigen Stellen des Körpers.

W. R. negativ.

Das Blutbild zeigt keine Besonderheiten; Leukozyten- und Erythrozytenzahlen sind etwas erhöht.



Fig. 1.

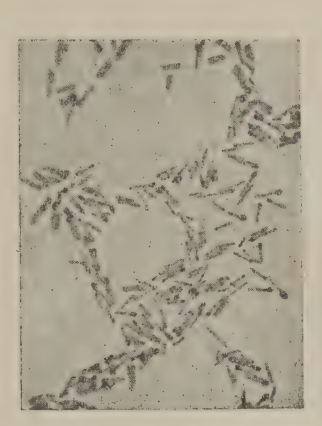


Fig. 2.

20. Sept. Punktion eines Knotens und Uebertragen des hellgelben, nur wenig trüben und spärlichen Exkretes in Nährbouillon. 28. Sept. Punktion und Uebertragung auf Schrägagar.

In beiden Fällen sind die später zu erwähnenden Bazillen gewachsen, während die mit Punktaten vom 10. Okt. und 13. Okt. geimpften Nährböden vollkommen steril geblieben sind. 17. Okt. Abnahme von Blut des Kranken zur Agglutinationsprobe mit den gefundenen Bakterien. 24. Okt. Exzision des auf der Tibia gelegenen Knotens unter Lokalanästhesie und Einlegen in Alkohol.

Der von Herrn Geheimrat v. Hansemann freundlichst untersuchte Knoten ergab folgenden Befund: „Altes Granulationsgewebe mit Uebergang in sklerotisches Bindegewebe. Erweiterte Talgfollikel."

Schon gegen Ende September läßt sich ein deutliches Abklingen der akuten Erscheinungen feststellen, das langsam fortschreitet, bei der proximalen Gruppe beginnt und Mitte Oktober auch auf die kleinere Knotengruppe am Malleolus internus übergreift. Die Farbe der unteren, distal gelegenen Effloreszenzen geht von Blau in Rot über; die der oberen ist bräunlich geworden. Der rote Hof in der Umgebung aller Knoten wird zu einem Kranz braunen Pigmentes. Die Prallheit der Oberfläche schwindet. Aus den erweiterten Poren der großen, oberen Knoten läßt sich Talg in

ziemlicher Menge auspressen. Die Konsistenz der jetzt absolut schmerzlosen Erhabenheiten ist derb. Zu gleicher Zeit bilden sich die vergrößerte Schenkeldrüse und das — schon vorher recht geringe — Oedem zurück. Nach dem Schwinden der akuten Erscheinungen bleibt der Zustand der Knoten ohne merkbare Veränderung wochenlang der gleiche, so daß Pat. wieder dienstfähig wird.

Die aus dem Punktat gezüchteten Bakterien wurden im bakteriologischen Feldlaboratorium einer Armee unter der bereitwilligen Unterstützung des Leiters, Stabsarzt Fürst, und Prof. Claussen von mir untersucht.

Das Ergebnis der vorgenommenen Untersuchungen ist folgendes:

Das mikroskopische Bild der auf gewöhnlichem Agar gut wachsenden Bazillen zeigt Stäbchen von mäßiger Dicke. Der erste Eindruck läßt eine nahe Verwandtschaft zum Starrkrampferreger vermuten, denn die für den Bac. tetani so charakteristischen, endständigen Sporen sind auch unserem Bazillus eigen. (Vgl. Abb. 2, die die Bakterien in 1000-facher Vergrößerung zeigt und im Innern der Bakterienleiber deutlich Volutinkörperchen erkennen läßt.)

Mäßig lebhafte Beweglichkeit ist vorhanden. Die Bazillen sind leicht mit Methylenblau oder Karbolfuchsin färbbar, und nach einigem Bemühen lassen sich Doppelfärbungen (Sporen rot, Stäbchen blau) erreichen; nach Gram färben sie sich nicht. Geißeln sind vorhanden und von Herrn Prof. Zettnow in liebenswürdiger Weise gefärbt worden.

Die auf gewöhnlichem Agar gezüchteten Kolonien sind in den ersten Tagen von der Größe eines kleinen bis großen Stecknadelkopfes, meist kreisrund und von gelblichgrauer, etwa Milchkaffee ähnlicher Farbe. Der Rand ist glatt, ohne Färbung. Charakteristisch ist der undurchsichtige, kompakte Kern, der von einer schmalen, durchsichtigen, weiß erscheinenden Zone umgeben ist.

Unter normalen Wachstumsverhältnissen ändert sich das Bild in etwa 3—4 Tagen. Die Kolonien erreichen den Durchmesser einer Linse, oft fast einer Erbse. Die Farbe ist gelblichweiß geblieben, der kompakte Kern mit dem schmalen, durchsichtigen Ring ist ebenso deutlich, wie bei den ganz jungen Kolonien; nach außen aber ist meist noch ein ebenso schmaler, aber auch undurchsichtig gelblich gefärbter Kreisring zu erkennen, an den sich eine wieder durchsichtige und hell gefärbte, bald mehr, bald weniger breite Zone anschließt. Diese Randzone der in jüngerem Stadium, wie schon erwähnt, ganzrandigen Kolonien ist oft unregelmäßig gestaltet; sie kann gekerbt, gebuchtet und sogar ganz unregelmäßig mit Ausläufern versehen sein.

Die Oberfläche ist mattglänzend und, besonders bei alten Kolonien, gepunktet. Das Dickenwachstum ist stets sehr gering; die Kolonie liegt ganz flach der Oberfläche des Substrates auf.

Der Schrägagarstrich zeigt nach 24 Stunden eine mattglänzende, flache, butterartige Belagschicht mit ganzrandigen bis gekerbtrandigen Einzelkolonien.

Beim Agarstich beobachtet man geringe Oberflächenentwickelung und einen vom Stichkanal ausgehenden, wolkigen Hof, der von oben nach unten an Ausdehnung abnimmt. Das Wachstum auf Gelatine ist weit geringer, als das auf Agar. Keine Verflüssigung, kaum merkbare Entwickelung aus dem Stichkanal.

Traubenzuckerbouillon: geringe Satzbildung, keine Gasentwickelung. Das Wachstum ist unter aëroben Bedingungen gut.

Anaërob angesetzt, wächst der Bazillus ebenfalls, wenn auch weit schwächer.

Peptonwasser: wenig flockiger, durchscheinender Niederschlag.

Lackmus-	Maltose:	keine Veränderung.
	Mannit:	„ „
	Saccharose:	„ „

Lackmusmolke: keine Veränderung. — Neutralrotagar: geringe Oberflächenentwickelung, keine Entfärbung, kein Gasbildung. — Indolprobe nach Kitasato-Salkowski negativ.

In Nährbouillon, Peptonwasser und Leitungswasser mit Bazillen wird Zellulose (in Form von Fließpapier geboten) nicht verändert.

Kartoffel: Es entsteht nach einigen Tagen ein bräunlich gefärbter, schmierig-butterartiger Belag, der auch nach wochenlangem Wachstum keine Veränderung zeigt.

Um die Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen Hitze zu prüfen, werden Seidenfäden mit Bazillenkultur getränkt, getrocknet und dann einer Temperatur von 100° C in strömendem Dampf ausgesetzt. Der Versuch wird 30 Minuten lang fortgesetzt und bis zu 16 Minuten eine unverminderte Lebensfähigkeit der Sporen festgestellt.

Auf mit Hammelblut bestrichenem Agar sind die Kolonien unseres Bazillus nach 24 Stunden als reichlich stecknadelkopfgroße, weiße Kreise auf rotem Grunde zu erkennen. Bei zusammenhängendem Wachstum ohne Einzelkolonien erscheint der ganze, vorher rötliche Untergrund hellweißlich. Nach einigen Tagen sind die Einzelkolonien zu rundlichen, weißlichen, etwas erhabenen, derben Kolonien von etwa dem Durchmesser einer Erbse herangewachsen. Es werden also Hämolysine gebildet. Agglutinine sind in dem am 17. Okt. entnommenen Blut des Pat. nicht nachgewiesen. Anders aber verhält sich das Blut eines 2mal in einem Zwischenraum von 11 Tagen mit Bakterienreinkultur intravenös injizierten Kaninchens. Das Blut wird 6 Tage nach der 2. Injektion untersucht und Agglutination bis zu einer Verdünnung von 1 : 640 festgestellt.

Um das Verhalten von Tieren dem Bazillus gegenüber kennen zu lernen, werden injiziert am 27. Okt.:

1) Ein Meerschweinchen mit dem Inhalt von 2 Kulturröhrchen Bakterienkultur (3 ccm) intraperitoneal. Das Tier vertrug die Einverleibung der Bakterien ohne wahrnehmbare Veränderungen.

2) Ein Kaninchen (Albino) mit dem Inhalt eines Kulturröhrchens intravenös in die Ohrvene. Am 7. Nov. 2. Injektion von etwa $^3/_4$ Röhrchen Kultur. Am 13. Nov. Blutentnahme zur Agglutination. Ueber den Ausfall der Reaktion siehe oben.

Das Tier bleibt am Leben, obwohl es eine Zeitlang schwächer erscheint, als vorher, und abgemagert ist.

3) Eine weiße Maus subkutan mit dem Inhalt eines Kulturröhrchens.

4) Eine weiße Maus intraperitoneal mit dem Inhalt eines Kulturröhrchens.

Beide Mänse werden am Morgen des 2. Tages tot vorgefunden. Die Sektion ergibt mikroskopisch keine besonderen Veränderungen.

In Organausstrichen auf Objektträgern sind in Milz, Niere und Leber des Tieres No. 3 und in der Leber des Tieres No. 4 dicke, stabförmige

Bakterien nachzuweisen, über deren Identität mit den injizierten Bazillen aber nichts ausgesagt werden kann.

Organausstriche auf Agarplatten zeigen nach 24 Stunden bei den meisten Organen reiche Koloniebildung. Aus Milz und Leber des Tieres No. 4 werden neben Staphylokokkenkolonien die charakteristischen Kolonien unseres Bazillus gezüchtet. Aus der Niere ist er fast rein hervorgegangen.

Die aus Organausstrichen des Tieres No. 3 auf Agar entstandenen Kolonien sind wesentlich mannigfaltiger. Kokken und kurze und lange sporenlose Bakterien werden gefunden, und nur in der Niere lassen sich auch unsere Bazillen mit den endständigen Sporen nachweisen.

Im Blut werden die injizierten Bazillen bei keinem der beiden Tiere gefunden.

5) Eine Maus wird mit $^1/_2$ Oese Bazillen, die aus der Niere des Tieres No. 4 stammen, subkutan injiziert. Nach 6 Tagen wird das Tier ebenfalls tot vorgefunden. Organausstriche auf Agar zeigen in Milz und Leber neben anderen, zahlreichen Bakterien und besonders gut gewachsen und ziemlich rein im Blut die eingespritzten Bazillen. In der Niere werden sie nicht festgestellt.

Die Tierversuche sagen über die Pathogenität des Bazillus eigentlich nichts aus. Sie zeigen, daß Mäuse nach einigen Tagen gestorben sind, die Reinkulturen unseres Bazillus eingespritzt erhalten haben, und daß diese Bazillen aus den meisten Organen und in dem einen Falle auch aus dem Blut gezüchtet werden konnten. Sie beweisen aber nicht, daß die Tiere infolge dieser Einspritzungen zugrunde gegangen sind.

Die Möglichkeit, daß Mikrobismus am Tode der Tiere mitgewirkt hat, muß ebenfalls in Erwägung gezogen werden, da uns die Wechselwirkungen unseres Bazillus mit den zahlreichen Stäbchen und Kokken unbekannt sind. Aber auch hier kommen wir nicht weiter, als bis zur „Möglichkeit".

Hautveränderungen, wie die beim Menschen beobachteten, sind jedenfalls beim Tiere nicht zu erzeugen gewesen. Ob der im Punktat gefundene und daraus rein gezüchtete Keim wirklich als für die Knoten ätiologisch anzusprechen ist, darf gleichfalls nur als Möglichkeit oder bestenfalls als Wahrscheinlichkeit entschieden werden.

Da doch alle Krankheiten, die in ähnlicher Knotenform auftreten könnten (Lues, Lepra, Erythema nodosum, Erythema induratum Bazin usw.) mit einiger Wahrscheinlichkeit auszuschließen sind, und nur der eine Bazillus aus dem Knoten hervorgegangen ist, so wäre vielleicht daran zu denken, daß die Bazillen aus der Erde — die große Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen Hitze spricht für Erdbakterien — bei der anamnestisch angegebenen Stacheldrahtverletzung in die Haut gelangt sind und dies eigenartige Krankheitsbild erzeugt haben.

Zum mindesten handelt es sich um einen Nebenbefund, der als Baustein zur Kenntnis von der Bakterienflora an dieser Stelle Erwähnung finden mag. (G. C.)

Ueber den Zusammenhang des Paratyphus der Tiere mit dem Paratyphus des Menschen.

Von Prof. Dr. **Max Müller,** München.

IV.

Der Zusammenhang zwischen der Fleischvergiftung des Menschen und den Notschlachtungen ist, wie ich eingangs dargelegt habe, deshalb nicht richtig erkannt worden, weil die Fleischbeschau im Suchen nach den in Frage kommenden Erkrankungen der Schlachttiere von der Septikämie und Pyämie im Sinne der Bollingerschen These, bzw. vom septischen Organbefund beim notgeschlachteten Tiere, ausging, ohne zu erkennen, daß die hier in Frage kommenden Erkrankungen fleischbeschaulich nicht diagnostiziert werden können. Die Klärung der vorliegenden Frage wurde aber doch auch noch durch ein anderes Moment wesentlich aufgehalten: die bakteriologische Forschung der letzten Jahre ergab, daß Infektionen des Menschen mit Paratyphus- und Enteritisbakterien in einer mit der Fleischvergiftung völlig übereinstimmenden Weise unabhängig von notgeschlachteten, kranken Tieren gar nicht selten zu beobachten waren. — Die Paratyphus- und Enteritisbakterien konnten unabhängig von kranken, notgeschlachteten Tieren so vielfach festgestellt werden, daß sie von manchen Autoren (Uhlenhuth, Hübener) als ubiquitär angesprochen wurden. Andere Aerzte und Tierärzte gingen schließlich zu der Anschauung über, die Lehre von der Fleischvergiftung des Menschen durch Fleisch intravital erkrankt gewesener Tiere sei überhaupt fraglich, nicht einwandfrei bewiesen und erfahrungsgemäß nicht genügend begründet (Conradi, Rommler, Meyer, Glage u. a.) Die Richtigkeit dieser Auffassung wurde damit zu begründen versucht, daß sich die Enteritis- und Paratyphusbakterien bei Infektionsversuchen an Schlachttieren wenig oder gar nicht virulent zeigten; dahingegen wurde auf die Schnelligkeit verwiesen, mit der diese Bakterien totes Fleisch zu infizieren vermögen. Und schließlich gab die Häufigkeit des Vorkommens dieser Bakterien als Saprophyten in der Außenwelt oder als harmlose Parasiten bei Mensch und Tier wieder die Erklärung für die Häufigkeit der postmortalen Infektion des Fleisches der Schlachttiere. Diese postmortalen Infektionen des Fleisches notgeschlachteter Tiere sollten darin gegeben sein, daß unter den bei den Notschlachtungen obwaltenden Verhältnissen eine Ansiedelung der ubiquitären Enteritis- und Paratyphuskeime auf dem Fleische begünstigt werde. — So sagt Conradi:

„Die Mehrzahl der Forscher, vor allem Bollinger, erblicken in einer intravitalen Infektion der Schlachttiere den Ausgangspunkt der menschlichen Fleischvergiftung. Sie berufen sich auf die allerdings recht auffällige Erscheinung, daß meist die Fleischvergiftungsepidemien an Notschlachtungen sich anschlossen. Ein kausaler Zusammenhang aber zwischen der zur Notschlachtung führenden Erkrankung des Schlachttieres und der nach Genuß des Fleisches auftretenden Vergiftung des Menschen läßt sich nur dann mit voller Sicherheit herstellen, wenn die Identität der Krankheitserreger bei Tier und Mensch feststeht. Und in dieser Hinsicht sind unsere gegenwärtigen Kenntnisse unzureichend. Vor allem gilt das von der Pathogenität der weitverbreiteten und weitverzweigten Paratyphusgruppe. Eine offene Frage ist es noch, ob der Bacillus para-

typhi B (typus humanus) das Schlachttier und der Bacillus suipestifer (typus bovinus) den Menschen krank macht. Solange hier nicht volle Klarheit herrscht, fehlt auch das Schlußglied der Beweiskette, daß die Fleischvergiftung primär eine Tierkrankheit ist, die sekundär durch alimentäre Infektion auf den Menschen übertragen wird."

Rommeler sagt:

Man kennt bereits 2 Erreger der menschlichen Fleischvergiftung, den Bacillus paratyphi B und den Bacillus enteritidis Gärtner. Wir wissen ferner, daß diese Giftbildner bei dem Menschen den Symptomenkomplex der Fleischvergiftung hervorrufen können. Jedoch nur eine Annahme ist, daß die menschenpathogenen Varietäten beider Bakterienarten auch Schlachttiere und ihre tierpathogenen Varietäten auch Menschen krank machen. Der einwandfreie experimentelle Beweis der Gefährlichkeit des typus humanus für das Schlachttier steht noch aus, und ferner haben die bisherigen, allerdings wenig umfangreichen Untersuchungen auf Fleischvergiftungsbakterien in Organen notgeschlachteter Tiere fast stets ein negatives Resultat geliefert. Die spärlichen positiven Ergebnisse bei Notschlachtungen aber sind noch keineswegs eindeutig. In keinem Falle ist eine klare Entscheidung möglich, ob die vorgefundenen Vertreter der Enteritis-Gruppe intravital oder postmortal in die Organe der Tiere eingedrungen sind. Denn bei sämtlichen Fleischvergiftungsepidemien, die bis jetzt eine ätiologische Bearbeitung erfahren haben, ist die bakteriologische Untersuchung der Tierorgane nicht im Augenblick der Notschlachtung erfolgt, sondern ert nach mehreren Tagen. Somit ist der kausale Zusammenhang zwischen dem nachträglich positiven Bakterienbefund und der vorausgegangenen Krankheit des notgeschlachteten Tieres a posteriori konstruiert worden. Auf dem flachen Lande, wo sich meist diese Massenvergiftungen ereignet haben, gelingt eine exakte Feststellung der Krankheitsursache des notgeschlachteten Tieres nur, wenn Notschlachtung und bakteriologische Untersuchung zeitlich zusammenfallen."

Vorstehende Anschauungen zeigen, wie die vorgefaßte Meinung, daß die Fleischvergiftung des Menschen nicht durch intravitale, sondern durch postmortale Infektion der Muskulatur der Schlachttiere bedingt werde, den wirklichen Zusammenhang aller schon reichlich gegebenen Tatsachen verkennen läßt.

War somit wissenschaftlich die Frage der Beziehung der Notschlachtungen zu den Fleischvergiftungen eine durchaus unklare, so konnte demzufolge auch die Prophylaxe der Fleischvergiftungen durch die Fleischbeschau keine sichere sein.

Für das, was beim Menschen als „Typhus" bezeichnet wurde, war die Sachlage früher eine ähnliche, wie für die Septikämie und Pyämie der Schlachttiere. Unter Typhus wurden alle ätiologisch nicht geklärten Krankheiten zusammengefaßt, die mit gastro-intestinalen und nervösen Störungen einhergingen. Auch die Fleischvergiftung des Menschen gehörte früher zum „Typhus". Bollinger gebührt ja das Verdienst, zuerst darauf hingewiesen zu haben, daß gewisse, unter typhusähnlichen Erscheinungen verlaufende Massenkrankheiten beim Menschen als selbständige, vom Typhus abdominalis abzutrennende Krankheiten aufzufassen seien, und daß diese Krankheiten durch den Genuß des Fleisches von krank gewesenen Tieren hervorgerufen seien. — Zum feststehenden Begriff wurde der „Typhus" erst mit der Entdeckung des Typhusbazillus durch Eberth und Gaffky. Trotzdem die ätiologische Typhusdiagnose im Laufe der Jahre bakteriologisch und serologisch in glänzendster Weise ausgebaut worden ist, und demzufolge auch klinisch und pathologisch-anatomisch weitere selbständige Krankheitsformen vom Abdominaltyphus abgetrennt werden konnten, bietet die klinische und pathologisch-anatomische Diagnose des Typhus auch heute noch häufig ähnliche Schwierigkeiten, wie ich diese hinsichtlich der Erkennung der Enteritis- und Paratyphusseptikämie des Rindes vom Standpunkte der Fleischbeschau aus dargelegt habe. Die diagnostischen Schwierig-

keiten sind bei der Fleischbeschau insofern noch größere, als ein ähnliches charakteristisches Merkmal, wie das „Typhusgeschwür" bei der Enteritis- und Paratyphusseptikämie des Rindes, fehlt. Auch nach der Entdeckung des Typhusbazillus und der Fleischvergiftungsbakterien ergaben sich späterhin nochmals klinisch und pathologisch-anatomisch schwer trennbare Zusammenhänge des Typhus mit ätiologisch nicht übereinstimmenden Infektionskrankheiten beim Menschen, die als Paratyphus bezeichnet wurden. Was Achard und Bensaude 1896 und bald darauf in unabhängiger Weise Schottmüller und Kurth als Paratyphus infolge der ätiologischen Verschiedenheit vom Typhus abdominalis abzweigten, wurde zunächst nicht als in enger Beziehung zur Fleischvergiftung stehend erkannt. Erst nachdem de Nobèle, Trautmann und Uhlenhuth die seit dem Frankenhausener Fall gefundenen Fleischvergiftungsbakterien auf ihre biologische Zusammengehörigkeit eingehend prüften, wurde die ätiologische Verwandtschaft der Fleischvergiftungsbakterien des Menschen mit dem Erreger des als different vom Typhus erkannten Paratyphus mehr und mehr festgestellt. Aber nicht nur die Fleischvergiftungsbakterien, sondern auch andere bekannte und anders benannte Bakterien erwiesen sich als biologisch mit dem Paratyphus B-Bazillus übereinstimmend. Insbesondere war es der von Salmon und Smith 1885 als Erreger der Schweinepest angesprochene Hogcholerabazillus s. Bacillus suipestifer, der sich biologisch nicht vom Paratyphusbazillus unterscheiden ließ. Der von Loeffler 1890 entdeckte Mäusetyphusbazillus und der 1892 von Nocard als Erreger der Papageienenteritis gefundene Psittakosebazillus zeigten ebenfalls das gleiche biologische Verhalten, wie der Paratyphusbazillus des Menschen. Hieraus ergibt sich die Tatsache, daß ein bei den Tieren zuerst als pathogen erkannter Bazillus schließlich auch beim typhusverdächtigen Menschen als Krankheitserreger erkannt und hier als Paratyphusbazillus bezeichnet wurde. Die weitere Schlußfolgerung hieraus muß aber dann auch lauten, daß die Paratyphusbazillen — um den geläufigsten Namen zu gebrauchen — für Mensch und Tiere pathogen sein können.

Mit dem Weiterschreiten in der Erkenntnis der Entstehungsmöglichkeiten des Paratyphus des Menschen wird aber die direkte Beziehung des paratyphusinfizierten Menschen zum paratyphusinfizierten Tier in Form der echten Fleischvergiftung wieder mehr und mehr in Zweifel gezogen. Die wenigen bekannt gewordenen Fälle direkter Uebertragung der Paratyphusinfektion vom erkrankten Tier auf den Menschen durch Fleischgenuß werden den sich nun häufenden Beobachtungen der Entstehung des Paratyphus beim Menschen durch postmortal infiziertes Fleisch zugerechnet, und der Begriff der „Fleischvergiftung" selbst wird mit dem Begriff der postmortalen Paratyphusinfektion von Fleisch zusammengeworfen.

Zutreffend mag sein, daß das intravital mit Paratyphus infizierte Tierfleisch für die Paratyphusinfektion des Menschen geringere Bedeutung hat, als die postmortale Paratyphusinfektion des gesunden Fleisches von Schlachttieren. In diesen epidemiologisch häufiger zu beobachtenden Fällen ist das gesunde Fleisch lediglich Nährboden und Zwischenträger vom dauerausscheidenden oder bazillentragenden Menschen zum noch

nicht infizierten Menschen. Das Fleisch hat hier keine andere Bedeutung in der Pathogenese des Paratyphus für den Menschen, als der infizierte Grießpudding, die Vanillespeise, das Speiseeis, der Kartoffelsalat, das Bohnengemüse, die Fadennudeln, die Torte, die Milch u. a. m. Wenn der bislang dunkel gebliebene Zusammenhang zwischen Notschlachtung und Fleischvergiftung in einer die Prophylaxe dieser Erkrankung durch die Fleischbeschau wirksam gestaltenden Weise geklärt werden soll, so muß bei den Paratyphusinfektionen des Menschen die Fleischvergiftung im Sinne Bollingers von der Nahrungsmittelvergiftung, zu der auch die Infektionen durch postmortal infiziertes Fleisch gehören, scharf getrennt werden. So wenig die durch infizierte Milch entstandenen Typhusepidemien als vom Tier stammend aufgefaßt werden, so wenig können die durch postmortale Fleischinfektion entstandenen Paratyphuserkrankungen des Menschen ohne weiteres den „Fleischvergiftungen“ zugerechnet werden. Es liegt doch schließlich in der Natur des zerkleinerten Fleisches als bestem Nährboden für die Vermehrung von Paratyphusbakterien, wenn bei der häufigen Beschäftigung des Menschen mit Fleisch zum Zwecke der Nahrungsmittelbereitung und dem nicht allzu seltenen Vorkommen von Paratyphusbazillenträgern unter den Menschen gerade vom gesunden Schlachttier stammendes Hackfleisch und Wurst als Zwischenträger für die Infektionen des Menschen in Frage kommen. Zudem läßt auch der Befund von Paratyphusbakterien in Wasser und Eis das vom gesunden Tier stammende Fleisch zum Zwischenträger werden, sofern derartiges Wasser oder Eis bei der Hackfleisch- und Wurstbereitung verwendet wird.

Man kann sich aber auch Paratyphusinfektionen des Menschen vorstellen, die gewissermaßen zwischen den reinen Begriffen „Fleischvergiftung“ und „Nahrungsmittelvergiftung“ stehen.

In gleicher Weise, wie durch systematische Untersuchungen der Ausscheidungen von Menschen festgestellt werden konnte, daß nicht selten Paratyphusbakterien im Darm gesunder Menschen aufzufinden sind, konnte der übereinstimmende Befund auch bei Tieren und insbesondere Schlachttieren gemacht werden. Besonders häufig werden Paratyphusbakterien im Darminhalt gesunder Schweine gefunden. Grabert fand sie 7mal bei 23 Schweinen, Uhlenhuth, Hübener, Xylander und Bohtz 51mal bei 500 Schweinen. Auch bei Kühen, Rindern, Kälbern, Hammeln und Pferden konnten solche im Darminhalte nachgewiesen werden. In der Verwendung derartig infizierter Tierdärme zur Wurstfabrikation kann die Möglichkeit zu einer Infektion des Wurstbreies mit vom Tier stammenden Paratyphusbakterien gegeben werden. Die Paratyphusbakterien sind aber nicht nur im Darminhalt, bzw. in den drüsigen Teilen der Darmwand, sondern auch in den Organen klinisch gesunder Schlachttiere nachzuweisen. Haffner machte auf die miliare Organnekrose in Leber, Milz, Nieren und Lunge des Kalbes aufmerksam, die nach den Untersuchungen von Langer, Ledschbor, Pitt, Noack und Höcke durch Enteritis- und Paratyphusbakterien bedingt sind. Während nach den Untersuchungen Haffners und Eickmans die Muskulatur dieser Kälber meist frei von einer septikämischen Infektion sich erweist, können die intermuskulären Lymphknoten und das Knochenmark die genannten Bak-

terien enthalten, ohne eine makroskopische Veränderung zu zeigen. Ich selbst habe ähnliche Befunde bei Kälbern am Münchener Schlachthofe erhoben. Die Enteritis- und Paratyphusknötchen der Leber und Milz hat Joest eingehend histologisch und histogenetisch untersucht. Ferner sind Paratyphusbakterien, wie Uhlenhuth und seine Mitarbeiter zeigten, häufig in den Organparenchymen von Schweinen nachzuweisen, die an Viruspest erkrankt sind. Uhlenhuth fand sie hier 76mal in 171 Fällen. Die Häufigkeit der Paratyphusbakterien bei Schweinen mit Viruspest gab ja bekanntlich auch die Veranlassung, den Suipestifer-Bazillus als den Erreger der Schweinepest zu betrachten. Es muß daher die Verwendung derartig infizierter Organe bei der Wurstbereitung unter Umständen den ganzen Wurstbrei mehr oder weniger stark infizieren können. Falls es sich hierbei um paratyphus- oder enteritisinfizierte Organe klinisch gesunder und nicht septikämisch erkrankt gewesener Schlachttiere handelt, wird eine schädigende Wirkung derartig infizierter Würste in Form der Fleischvergiftung in Zweifel zu ziehen sein, weil „Fleischvergiftungen“ nur durch solche Paratyphus- und Enteritisbazillen bewirkt werden, deren Virulenz so hoch war, daß die infizierten Tiere septikämisch erkrankten und infolge der Blutinfektion notgeschlachtet werden mußten. Die erfahrungsgemäße Unschädlichkeit von Würsten, die unter Verwendung paratyphusinfizierter Organe von Schlachttieren hergestellt werden, ist, abgesehen von dem Unschädlichwerden oder Wenigerschädlichwerden dieser Keime durch das Brühen der Kochwürste, in erster Linie auf die geringe Virulenz dieser Keime zurückzuführen. Ist die Virulenz dieser Keime eine sehr hohe, dergestalt, daß sie die Schlachttiere septikämisch zu infizieren vermögen, so liegt die Entstehung der Fleischvergiftung natürlich im Bereiche der Möglichkeit. Die häufig nicht vorhandene Schädlichkeit von Würsten mit Paratyphusbazillen ist daher, falls die Keime vom Tiere stammen, nicht durch die Unschädlichkeit tierischer Paratyphusbakterien für den Menschen, sondern nur durch das geringe Virulenzvermögen der gefundenen Paratyphusbakterien unbekannter Herkunft zu erklären. Die Herkunft der Paratyphusbakterien in Würsten und Hackfleisch läßt sich nur in Fällen von Notschlachtungen als vom Tiere stammend vermuten. Bei Verwendung von Fleisch gewerblich geschlachteter Tiere sind deshalb Befunde von Paratyphusbakterien unbekannter Herkunft, falls der Genuß der Wurst zu einer Infektion beim Menschen geführt haben sollte, der „Nahrungsmittelvergiftung“ zuzurechnen, sofern das für die „Fleischvergiftung“ notwendige Moment — der Zusammenhang mit dem septikämisch infiziert gewesenen Tier — fehlt.

Die Trennung der Paratyphusinfektionen des Menschen in Nahrungsmittelvergiftung und Fleischvergiftung hat für den Tierarzt größere Bedeutung, als für den Arzt. Letzterer wird sich im allgemeinen damit bescheiden, die Entstehung der Infektion als durch Genuß von Fleisch, Milch, Wasser usw. entstanden ermittelt zu haben. Das Ansprechen von Paratyphusinfektionen als „Fleischvergiftung“ lediglich im Hinblick darauf, daß das Fleisch Infektionsträger war, beschuldigt aber vielfach zu Unrecht Fleisch von gesunden Tieren als Infektionsquelle und trifft dann nicht mehr den von Bollinger in das Wort „Fleischvergiftung“ gelegten Begriff. Dem Tierarzt fällt andererseits die Aufgabe zu, das Entstehen von Fleischvergiftungen

beim Menschen zu verhüten, und im Hinblick auf diesen notwendigen Schutz des Menschen betonte Bollinger die Notwendigkeit einer auf Grund wissenschaftlicher Erkenntnis geregelten Fleischbeschau. Durch das Ansprechen einer „Nahrungsmittelvergiftung“ als „Fleischvergiftung“ beschuldigt somit der Arzt zu Unrecht den Tierarzt, die fleischbeschauliche Tätigkeit zu Ungunsten des Menschen ausgeübt zu haben. Dieser Vorwurf darf um so weniger unberechtigterweise erfolgen, als die Bollingersche These über den Zusammenhang der Fleischvergiftung des Menschen mit den damals und bis heute noch als „Septikämie und Pyämie“ der Tiere bezeichneten Krankheitszuständen sich nicht als geeignet erwiesen hat, den Menschen in genügender Weise vor den Gefahren der Fleischvergiftung zu schützen. Der sogenannte septische Beschaubefund ist, wie ich schon früher dargelegt habe, kein Kriterium für die Erkennung von Paratyphus- und Enteritisinfektionen bei geschlachteten Tieren. Das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von Paratyphusinfektionen kann nur durch eine geeignete bakteriologische Untersuchung, nicht aber auf dem Wege der Fleischbeschau, festgestellt werden.

Eine bakteriologische Untersuchung aller Schlachttiere auf das Freisein von Enteritis- und Paratyphusinfektionen, analog der Trichinenschau bei den Schweinen, ist aber ausgeschlossen und auch nicht nötig. Die Fleischbeschau soll aber trotzdem die Prophylaxe der Fleischvergiftung dadurch gewährleisten, daß nur solches Fleisch und solche Organe von Tieren zum Konsum für den Menschen gelangen, die keine Enteritis- und Paratyphusbakterien enthalten. Demgemäß wirft sich die Frage auf:

Wann sind geschlachtete Tiere bakteriologisch auf das Vorliegen einer Enteritis- oder Paratyphusinfektion zu untersuchen?

Die Beantwortung dieser Frage hat sich auf die bisherigen Erfahrungen über das Vorkommen von Enteritis- und Paratyphusinfektionen bei den Haustieren zu stützen. Auf Einzelbeobachtungen über dieses Vorkommen gehe ich nicht ein. Erwähnt sei nur die Häufigkeit der Paratyphusinfektionen beim Schweine und ihre häufige Vergesellschaftung mit der Viruspest, die engen Beziehungen der Enteritis- und Paratyphusinfektionen zur seuchenhaften Ruhr und Pneumopleuresie der Kälber sowie zum seuchenhaften Abortus der Stuten. Nach den bei den Fleischvergiftungen gemachten Erfahrungen kommen an symptomatischen Krankheitszuständen, die durch Paratyphus- und Enteritisinfektionen bedingt waren, noch hinzu: die Enteritis, Metritis, Mastitis, Peritonitis, Fremdkörperentzündungen und Wundinfektionen bei Rindern, Polyarthritis und Omphalophlebitis bei Kälbern, Petechialfieber und Abszeßbildungen bei Pferden. Alle diese symptomatischen Diagnosen zeigen, daß das klinische Bild der Paratyphus- und Enteritisseptikämie ein so verschiedenartiges sein kann, daß die intravitale Sicherung der Diagnose ohne ätiologische Prüfung nur vermutungsweise möglich ist. Schlachtungen und insbesondere Notschlachtungen infolge dieser symptomatischen Krankheitsbefunde wären also in erster Linie auf das etwaige Vorliegen von Enteritis- und Paratyphusinfektionen zu prüfen, insbesondere auch dann, wenn die Organe keine degenerativen Veränderungen zeigen.

Wenn die Notwendigkeit der bakteriologischen Untersuchung von Schlachttieren mit diesen symptomatischen Befunden sowie aller Notschlachtungen mit günstigem Beschaubefund, der mit der Schwere der Krankheit, die zur Schlachtung führte, nicht in Einklang zu bringen ist, betont wird, so ist andererseits zuvor noch die Frage zu entscheiden, ob alle Enteritis- und Paratyphusinfektionen der Tiere in Wechselbeziehung zum Paratyphus des Menschen stehen, bzw. stehen können.

Diese für die Fleischbeschau äußerst wichtige Frage ist wissenschaftlich noch umstritten. Uhlenhuth und Hübener haben die Vermutung ausgesprochen, daß die bei Schweinen anzutreffenden Paratyphusinfektionen für die vielfach ungenügend erklärte Entstehung der Paratyphusinfektionen des Menschen doch von größerer Bedeutung sein könnten, als dies bislang angenommen worden ist, wohingegen v. Ostertag den Standpunkt vertritt, daß den Paratyphusbakterien des Schweines die Pathogenität für den Menschen abzusprechen sei.

Hübener sagt im Vorwort seiner Monographie: „Nach unserer und der übereinstimmenden Ansicht anderer Autoren ist der Bacillus suipestifer weder kulturell noch biologisch von dem als Erreger des Paratyphus und der Fleischvergiftungen bekannten Paratyphus B-Bazillus zu unterscheiden. Ob er allerdings mit diesem identisch ist, kann auf Grund dieser Tatsachen nicht behauptet werden. Jedenfalls wurden wir dazu gedrängt, die ätiologisch-epidemiologischen Tatsachen über den Paratyphus und die Fleischvergiftungen einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Für den Paratyphus zeigte sich bald, daß unsere Beobachtungen über die weite Verbreitung der Bakterien der Paratyphus B-Gruppe in der Außenwelt sich sehr gut mit der bis dahin unaufgeklärten epidemiologischen Tatsache in Einklang bringen ließen, daß der Paratyphus sich in der Regel nicht wie der Typhus fast ausschließlich von Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt oder auf Umwegen über Wasser, Milch und andere Nahrungsmittel verbreitet, sondern daß er hier und da plötzlich ohne Beziehungen zum kranken Menschen auftritt. Diese Erfahrungstatsache war bis dahin nicht recht zu erklären, da man über das Vorkommen dieser Bakterien in der Außenwelt ununterrichtet war. Nachdem durch die systematischen bakteriologischen Untersuchungen der letzten Jahre die weite Verbreitung der Bakterien der Paratyphusgruppe nachgewiesen ist, hat die bis dahin auffällige Erscheinung eine natürliche Deutung gefunden. Damit stimmt auch die Tatsache überein, daß die Methode der Bekämpfung des Paratyphus analog der des Typhus im Südwesten des Reichs (nach R. Koch), wo gegen den Typhus deshalb so schöne Erfolge erreicht sind, weil für die Entstehung dieser Krankheit allein der typhuskranke Mensch in Betracht kommt, sich nicht so wirksam gezeigt hat. — Freilich sind noch längst nicht alle Fragen geklärt. Wir wissen noch nicht genau, ob alle in der Außenwelt, bei gesunden und kranken Tieren vorkommenden, von Paratyphusbazillen nicht unterscheidbaren Bakterien identisch sind, und wir sind über die Pathogenitätsverhältnisse dieser Bakterien und ihre Wechselbeziehungen zwischen Tier- und Menschenkrankheiten noch nicht im Klaren."

v. Ostertag hält den Bacillus suipestifer nur für Schweine, nicht aber für den Menschen für pathogen und tritt für eine Scheidung in menschenpathogene, lediglich tierpathogene

(wie Suipestifer) und saprophytische Arten der Paratyphus- und Enteritisbakterien ein, betont aber gleichzeitig, daß eine solche Trennung zurzeit nicht möglich ist. — Der Versuch einer solchen Trennung müßte schließlich dazu führen, die tierpathogenen Arten wieder, entsprechend ihrer tierischen Herkunft, in artpathogene Stämme zu unterscheiden, wie das ja auch dadurch geschieht, daß wir nicht vom Paratyphusbazillus des Schweines, der Maus und des Papageien sprechen, sondern statt dessen vom Bacillus suipestifer, typhi murium und psittacosis. Demgegenüber ist daran festzuhalten, daß alle Paratyphus- und Enteritisbazillen — mögen sie von Mensch, Schwein, Rind, Kalb, Hammel, Pferd, Hund Katze, Affen, Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Papageien, Sperlingen, Gänsen, Enten, Hühnern, Tauben, Kanarienvögeln, Fischen, Hummer, Krebsen, Muscheln und Austern, oder von nicht belebten Nährböden stammen — biologisch nur in diese beide Gruppen geschieden werden können, daß aber eine weitere Unterscheidung der Bakterien in diesen beiden Gruppen hinsichtlich der Herkunft weder auf biologisch-methodischem, noch immunisatorischem Wege möglich ist. Aus dieser Tatsache und den weiterhin gemachten Beobachtungen, daß Enteritis- und Paratyphusbakterien der Tiere für den Menschen, sowie daß die Bakterien der einen Tierart für eine andere und Bakterien des Menschen wiederum für Tiere sich als pathogen erwiesen, kann nur die Schlußfolgerung gezogen werden, daß die vom Menschen und den Tieren stammenden Enteritis- und Paratyphusbakterien sich zwar nicht immer für die verschiedenen Tierarten und den Menschen als gleichwertig pathogen verhalten, daß aber hinreichende Beobachtungen vorliegen, die gegen eine spezifische Pathogenität für den Menschen und besondere Tierarten sprechen. — Uhlenhuth und Hübener geben ihrer Auffassung in folgender Form Ausdruck:

„Man darf also dreist den Satz aufstellen, die ausgesprochen tierpathogenen Bakterien der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe sind nicht gleichzeitig auch pathogen für den Menschen, wenn man nur die Einschränkung macht, daß sie unter Umständen aber hochpathogene Eigenschaften für den Menschen erwerben können!"

Krickendt beobachtete die Pathogenität der Mäuseparatyphusbazillen für Kälber, Uhlenhuth und Hübener für Schweine, Pfeiffer für Hammel und Shibayama für ein Pferd, dessen Fleisch sich beim Genuß durch den Menschen auch für diesen in 34 Fällen als schädlich erwies und in 1 Falle den Tod bewirkte. In einem anderen Falle sah Shibayama 30 Erkrankungen mit 2 tödlichen Ausgängen beim Menschen nach Genuß eines Gemüses, das in einem Holzgeschirr angerichtet war, in welchem vorher Mäuseparatyphuskulturen abgeschwemmt worden waren. Die erste Beobachtung über die Pathogenität des Mäuseparatyphusbazillus für den Menschen machte Trommsdorff, weitere Fälle wurden beobachtet von G. Meyer und Fleischhänderl. Auch die von H. Langer nach Genuß von „Fleischküchle" beobachtete Erkrankung aller Angehörigen von 2 Familien mit 2 Todesfällen dürfte hierher zu rechnen zu sein. Der reiche Gehalt des zu dem Fleischgericht verwendeten Paniermehles an Paratyphusbakterien konnte mit dem Auslegen von Mäusetyphusbakterien in Zusammenhang gebracht werden. — Nach

einer persönlichen Mitteilung von Dr. Hieronymi, Breslau, erkrankte dieser im Anschluß an das Anlegen von Mäusetyphuskulturen an schwerer Enteritis. Im Stuhl waren die Mäusetyphusbazillen in großer Zahl nachweisbar.

Die zur Enteritisgruppe gehörigen Ratinbazillen erwiesen sich bei Versuchen von Bahr, Raebiger und Grosso, Bergmann und Grimm im Fütterungsversuch für Kälber und in Versuchen von Wladimiroff und Kamensky für Pferde, Kälber, Schafe und Ziegen verschiedengradig pathogen. Handson, Williams und Klein berichteten über eine Massenvergiftung beim Menschen durch unbeabsichtigten Genuß von Rattenschädlingen der Enteritisgruppe. Der Ratinbazillus stammt bekanntlich nicht vom Tier; er wurde von Neumann aus dem Harn eines kranken Kindes gezüchtet und ist demzufolge als ein ursprünglich menschenpathogener Enteritisbazillus anzusprechen. Ickert beobachtete eine Massenerkrankung von 20 Soldaten, die dergestalt zu erklären war, daß Fleisch in dem Aufbewahrungsraume durch Ratten, bei denen Enteritisbakterien nachzuweisen waren, postmortal infiziert worden ist. Der Psittakosebazillus verdankt seine Entdeckung durch Nocard dem Umstande, daß in Frankreich häufiger tödliche Erkrankungen bei Personen beobachtet wurden, die mit frisch importierten, kranken Papageien in Berührung gekommen waren. Im Anschluß an eine solche Epidemie die 49 Personen mit 16 Todesfällen betraf, züchtete Nocard aus dem Knochenmark verendeter Papageien einen Bazillus, der, an gesunde Papageien verfüttert, eine hämorrhagische Enteritis hervorrief. Dieser Bazillus zeigte mit den 1896 von Achard und Bensaude in 2 Fällen beim Menschen zuerst gefundenen Paratyphusbazillen eine so vollkommene Uebereinstimmung, daß Achard und Bensaude die typhusähnlichen Erkrankungen bei den 2 Menschen als Psittakosefälle deuten wollten. Gilbert und Fournier haben den Psittakosebazillus im Herzblut einer an Psittakose gestorbenen Patientin nachgewiesen. Drewes stellte fest, daß ein paratyphuskranker Papagei den Käufer des Tieres infizierte. Die Verkäuferin des Tieres wurde als Paratyphusbazillenträgerin ermittelt. In diesem Falle ist also die Wechselbeziehung des Paratyphusbazillus zu Mensch und Tier offensichtlich.

Vor allen Dingen lehrt aber dann die Epidemiologie der Fleischvergiftungen, daß Paratyphus- und Enteritisbakterien von Pferd, Rind, Kalb und Hammel auf den Menschen übertragen worden sind. Ich habe die wichtigsten dieser Fälle eingangs aufgeführt. Die Bipathogenität der Paratyphus- und Enteritisbakterien für Mensch und Tier steht demnach fest, und Hübener sagt mit Recht:

„Jedenfalls lehrt die Erfahrung, wie bereits erwähnt, daß der eine oder der andere für eine Tierart spezifische Mikroorganismus pathogene Eigenschaften nicht nur für eine andere Tierart, sondern auch für den Menschen annehmen kann. Diese Tatsache ist mehr wert als alle Theorien, und mit ihr muß in der Praxis gerechnet werden. — Von diesem Standpunkt ist es ziemlich irrelevant, ob man in Uebereinstimmung mit verschiedenen Autoren (Kutscher, Kolle, Hetsch, Dieudonné) die Fleischvergifter der Paratyphusgruppe als tierpathogen gewordene menschliche Paratyphusbazillen auffaßt, oder ob man sie als ursprünglich tierpathogene Bakterien mit erworbenen, oder von Hause aus bestehenden menschenpathogenen Eigenschaften ansieht. Nachdem ihre weite Verbreitung, in der Natur durch die Untersuchungen der letzten Jahre festgestellt ist, liegt es näher das letztere anzunehmen. — Im Prinzip und namentlich in epidemiologischer Beurteilung des Paratyphus ist es aber nicht dasselbe, ob man in den Fleisch-

vergiftungsbakterien ursprünglich von Menschen stammende und zum Menschen nur über den Umweg des kranken Tieres zurückkehrende Bakterien sieht, oder im kranken Tierkörper eine von Menschen unabhängige Stätte der Produktion dieser Bakterien als unversiegbare Quelle immer neuer Paratyphusinfektionen vor sich hat."

V.

Eine besonders umstrittene Stellung nimmt in der Frage der Pathogenität der tierischen Paratyphusbakterien für den Menschen der Paratyphusbazillus des Schweines ein. Auf Grund der kulturellen und biologischen Uebereinstimmung des Bacillus suipestifer mit dem Paratyphusbazillus des Menschen auf Grund seines häufigen Vorkommens beim Schweine und auf Grund des Anteiles, den der Genuß von Schweinefleisch in der Epidemiologie der Fleischvergiftung des Menschen spielt, glauben Uhlenhuth und Hübener, daß der Bacillus suipestifer für die Pathogenese des Paratyphus des Menschen in Frage komme. v. Ostertag vertritt die Anschauung, daß der Bacillus suipestifer nicht als Fleischvergifter angesehen werden kann, weil, trotz der Häufigkeit des Bacillus suipestifer bei Schweinen, keine einwandsfreie Beobachtung bislang vorliegt, nach der Erkrankungen des Menschen mit schweinepestkranken Tieren in Zusammenhang gebracht werden können, v. Ostertag sagt:

„Der Bacillus suipestifer kommt bei so vielen gesunden Schweinen vor, daß die Schweineschlächter dauernd einer Infektionsgefahr ausgesetzt wären, wenn der Bazillus für den Menschen pathogen wäre. Von einer solchen Infektionsgefahr ist aber nichts bekannt. Ferner ist die Schweinepest, bei der der Bacillus suipestifer einen besonderen Virulenzgrad erlangt, in allen Kulturländern so stark verbreitet, daß Epidemien bei den Menschen, die die kranken Schweine warten, pflegen und schlachten, an der Tagesordnung sein müßten. Auch hiervon ist nichts bekannt."

Bezüglich des häufigen Vorkommens von Fleischvergiftungsbakterien im Hackfleisch gesunder Tiere sagt v. Ostertag:

„Im übrigen hat die Erfahrung die von mir vertretene, von Hübener bemängelte Anschauung bestätigt, daß das Vorkommen solcher zur Paratyphusgruppe zu zählenden Bakterien im verarbeiteten Fleische keineswegs beweist, daß das Fleisch schädlich ist, denn sonst müßten ca. 10 Proz. aller Würste und ca. 3 Proz. des zum Verkaufe gelangenden Hackfleisches, Pöckelfleisches usw. Erkrankungen beim Menschen an Fleischvergiftungen hervorrufen, was glücklicherweise nicht der Fall ist."

Die Pathogenität des Suipestifer für Versuchstiere, sagt v. Ostertag, die von einigen als Beweis einer Schädlichkeitsmöglichkeit für den Menschen angesehen wird, beweist in dieser Hinsicht gar nichts. Nur die Pathogenität beim Menschen sei ausschlaggebend, weil, wie dies auch Kutscher gegenüber Uhlenhuth und Hübener betont, zu den Paratyphusbazillen viele verschiedene Arten gehören, die sich nicht sicher durch kulturelle und serodiagnostische Methoden trennen lassen. — Conradi sagt:

„Unsere beste Lehrmeisterin, die Erfahrung, lehrt auf das eindringlichste, daß durch unverdorbene Nahrungsmittel niemand krank wird. Die vereinzelten Beobachtungen, die als Beweise für eine Schädlichkeit des Fleisches pestkranker Schweine angeführt wurden (Tiberti, Pouchet, Silberschmidt, Erben), sind nicht einwandsfrei. Sie könnten aber auch, selbst wenn sie besser durch Tatsachen belegt wären, bei der auf die Erfahrung gestützten Annahme der Unschädlichkeit des Bacillus suipestifer uud des Fleisches pestkranker Schweine nur wenig ins Gewicht fallen. Bei den angegebenen Beobachtungen gründete sich die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Erkrankungen von Menschen und Vorliegen von Schweinepest auf Vermutungen oder irrige Voraussetzungen. . . . Für den Arzt, der mit der Feststellung der Ursache einer Fleischvergiftung beauftragt ist, liegt es gewiß sehr nahe, einen Zusammenhang zwischen den Erkrankungen der Menschen und der schweren Erkrankung der

Schweine an Schweinepest anzunehmen, wenn das Fleisch solcher Tiere in Frage kommt, die Schwere einer Haustiererkrankung ist aber noch lange kein Beweis für ihre Uebertragungsmöglichkeit auf Menschen."

Aus der Tatsache, daß sich die Art und Weise der Kochschen Typhusbekämpfung für die Paratyphusbekämpfung beim Menschen nicht als erfolgreich erwiesen hat, ist erkannt worden, daß für den Paratyphus des Menschen Infektionsquellen in Frage kommen müssen, die wir noch nicht kennen, die aber vermutungsweise, zum Teil wenigstens, bei den Schlachttieren, bzw. im Fleischgenuß liegen. Die Entscheidung der Streitfrage: Ist der Bacillus suipestifer des Schweines als Paratyphusbazillus für den Menschen anzusehen? hat somit für die Hygiene des Menschen, in deren Dienst die Fleischbeschau ja in erster Linie steht, eine große Bedeutung.

Diese wichtige und umstrittene Frage ist dahin zu entscheiden, daß der Paratyphusbazillus des Schweines (Bacillus suipestifer) beim Menschen Paratyphus erzeugt. Den Beweis erbringt folgende Massenerkrankung des Menschen, die durch den Genuß nachweislich mit dem Bacillus suipestifer intravital infiziert gewesener Organe von notgeschlachteten Schweinen hervorgerufen worden ist und deren Unterlagen ich Herrn Dr. Pohle verdanke:

In einem Schweinebestand zu Oberursel erkrankten im Februar 1917 insgesamt 7 Schweine in seuchenverdächtiger Weise, die demzufolge notgeschlachtet wurden. Das Schwein, dessen Fleisch bei der in Frage stehenden Massenerkrankung verzehrt worden ist, wurde in gekochtem Zustande zu Wurst verarbeitet. Im lebenden Zustande zeigte das Schwein, außer Mattigkeit und beginnender, geringer Blaufärbung der Ohren, keine sonstigen Krankheitserscheinungen. Auch bei der Fleischbeschau waren weder am Fleisch, noch den Organen sinnfällig wahrnehmbare Veränderungen vorhanden. Die weiteren 6 Schweine waren schwerer erkrankt. Bei der Fleischbeschau zeigten diese Tiere insbesondere an den Lungen hämorrhagisch nekrotisierende Pneumopleuresien. Der Darmkanal zeigte nur leichte Veränderungen. Die Diagnose wurde auf akute Schweineseuche und Schweinepestverdacht gestellt und das Fleisch der Tiere bestimmungsgemäß als bedingt tauglich durch den zuständigen Tierarzt erklärt. Die sämtlichen Darmgekröse, die Lungen und die nicht vollkommen normal erscheinenden Milzen wurden als untauglich beschlagnahmt.

Das Fleisch des eingangs erwähnten Schweines, welches fleischbeschaulich wahrnehmbare Veränderungen weder an dem Fleische noch den Organen zeigte, wurde im Gehöft selbst zur Wurstbereitung verwertet. Das Fleisch dieses Tieres wurde gekocht, dann zerkleinert und gehackt. Dem zur Wurstbereitung zerkleinerten Fleische wurden die roh gehackten, nicht veränderten Lebern aller 7 notgeschlachteten Schweine beigemischt. Von dieser Wurstmasse haben, bevor dieselbe in Därme abgefüllt und erneut gekocht worden ist, fünf Personen gekostet. 2 Personen, die den Wursteig nur mit annähernd 2 Messerspitzen voll gekostet haben, spürten keine Beschwerden. Dagegen erkrankten die beiden Metzgerburschen, die den Wurstbrei reichlicher gekostet hatten, und ein Kind an heftigem Durchfall, Fieber, Kopfweh und Erbrechen. Nach 3—6-tägiger Krankheitsdauer, waren die Beschwerden wieder be-

hoben. Alle Personen, welche den in Darm abgefüllten und erneut gebrühten Wurstteig verzehrt haben, sind gesund geblieben. Ein Teil der Wurstmasse mit den roh zugefügten Lebern konnte wegen Mangels an Därmen nicht mehr abgefüllt werden. Diese Wurstmasse blieb über Nacht liegen und wurde am folgenden Tage an eine Anzahl Personen abgegeben. Ueber Nacht hatte der Wurstbrei die durch den Leberzusatz anfänglich etwas rötliche Färbung verloren und sah vollkommen grau, wie das gehackte und gekocht gewesene Fleisch aus. Die Abnehmer waren demzufolge in dem Glauben, der Brei bestehe nur aus gekochtem Fleisch, und verwendeten den Wurstbrei daher zum Bestreichen des Brotes. In dieser Weise ist die Wurstmasse von 15 Personen verzehrt worden, die alle erkrankten. Die Krankheitserscheinungen bestanden in Fieber von 38—39°, Erbrechen, Schüttelfrösten, Ohnmachtsanfällen, Leibschmerzen, Schmerzen in den Beinen und starkem Durchfall. Die Krankheitsdauer betrug durchschnittlich 6—10 Tage. Bei einigen Personen traten nach weiteren 8 Tagen weniger heftige Rückfälle ein. Todesfälle blieben glücklicherweise aus.

Nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome bei den Konsumenten wurde ein Rest des schädlich wirkenden Wurstbreies von Dr. Pohle bakteriologisch untersucht und in demselben zahlreiche Suipestifer- bzw. Paratyphus B-Bazillen kulturell und serologisch nachgewiesen.

Wenn die Massenerkrankung nur in der bis hierher mitgeteilten Sachlage ätiologisch geklärt worden wäre, so könnte ihr, wie bei den bisher beobachteten Fällen, keine Beweiskraft dafür zugeschrieben werden, daß hier bestimmt eine Uebertragung des Bacillus suipestifer auf den Menschen in Gestalt einer Paratyphusepidemie vorliegt. Die notgeschlachteten Tiere sind, den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend, begutachtet worden. Wären auch die Lebern gleich gekocht oder beseitigt worden, so wären Erkrankungen überhaupt nicht beobachtet worden. Gesundheitsschädigungen nach dem Genuß des Fleisches der übrigen 6 Schweine sind nicht bekannt geworden. Lediglich dem Umstande, daß ein Teil der Wurstmasse übrigblieb, der die rohen Lebern der erkrankt gewesenen Tiere zugefügt worden sind — die Kriegsnot hat hierbei wohl auch einen gewissen Einfluß insofern gehabt, als die Lebern nur mit Rücksicht auf ihre unveränderte Beschaffenheit nicht beseitigt wurden — ist es zuzuschreiben, daß hier die pathogene Wirkung der Lebern von paratyphusinfizierten pestkranken Schweinen beim Genuß durch den Menschen festgestellt werden konnte. Der vorliegende Fall zeigt aber auch in lehrreicher Weise, wie der Konsum des Fleisches von Schweinen mit Paratyphusseptikämien infolge der Erhitzung bei der Zubereitung nur selten Veranlassung zu wirksamer Uebertraguug der Infektion auf den Menschen gibt, im Gegensatz zu Würsten, Sülzen und anderen zerkleinerten Schweinefleischmengen, die vielfach nicht bis zu dem Grade erhitzt worden sind, der die vorhandenen Paratyphusbakterien unschädlich macht.

Daß im vorliegenden Falle die Lebern der notgeschlachteten Schweine intravital mit dem Bacillus suipestifer, dessen Identität mit dem Paratyphusbazillus wegen der bisher nicht klar zutage liegenden Uebertragung auf den Menschen verneint wurde, infiziert waren, ist durch folgende Tatsachen erwiesen:

In dem Bestande, dem die notgeschlachteten Schweine entstammten, sind teils einige Tage vorher, teils einige Tage nachher 11 Schweine verendet. Lunge, Leber, Milz und Nieren dieser verendeten Schweine erwiesen sich sämtlich stark mit dem Bacillus suipestifer infiziert. Die Pesterkrankung der notgeschlachteten und verendeten Schweine war auf Uebertragung aus einem nur durch Latten abgetrennten Stall zurückzuführen, in dem ständig pestkranke Ferkel als Kontrolltiere gehalten wurden. Diese Ferkel waren mit einem Virus infiziert, das seit 1914 in getrocknetem Zustande aufbewahrt worden war, und in dem Dr. Pohle im Februar 1917 lebensfähige und für Mäuse durch Fütterung virulente Suipestifer-Bazillen in großer Anzahl nachweisen konnte. Alle mit diesem Trockenvirus geimpften Ferkel gingen an Viruspest ein. Gleichzeitig erwiesen sich aber auch alle Organe dieser Ferkel bei der Untersuchung nach dem Verenden als stark mit dem Bacillus suipestifer infiziert.

Es ist demnach ausgeschlossen, daß die in den Lebern der notgeschlachteten Schweine vorhanden gewesenen Suipestifer- bzw. Paratyphusbazillen nicht tierischen Ursprunges waren, oder daß es sich hier um eine postmortale Infektion des Wurstbreies durch von Menschen stammende Paratyphusbakterien handeln könnte. Die beiden Metzgerburschen, welche mit dem Wurstbrei hantierten, kommen als infektionübertragende Personen für menschliche Paratyphusbakterien in den Wurstbrei nicht in Frage, da beide nicht durch den Wurstbreigenuß erkrankt wären, wenn sie etwa Dauerausscheider gewesen wären. Es hieße bar jeder logischen Folgerungsfähigkeit sein, wenn man auch hier der sich nicht als richtig erweisenden Annahme einer Pathogenitätsspezifität der Suipestifer-Bakterien nur für Schweine und der Paratyphusbakterien nur für Menschen zuliebe den hier in lückenloser Folgerichtigkeit sich ergebenden Tatbestand bestreiten wollte, daß der Schweinebestand hochgradig mit Paratyphus des Schweines (neben Viruspest) infiziert war, und daß eine Paratyphusepidemie beim Menschen durch den Genuß der intravital suipestiferinfizierten = paratyphusinfizierten Lebern dieser Schweine verursacht worden ist. — Wollen wir uns dieser Erkenntnis weiterhin verschließen, so würde auch weiterhin dem Paratyphus der Schweine zum Schaden der Volksgesundheit nicht die ihm gebührende fleischhygienische Aufmerksamkeit geschenkt werden. Hiermit würde aber die Fleischbeschau den ihr zukommenden wesentlichsten Zweck verfehlen.

Dieser unfreiwilligerweise an Menschen angestellte Versuch der alimentären Zuführung intravital mit Suipestifer-Bazillen infizierter Schweinslebern klärt vielmehr die alte Streitfrage über die Beziehungen des Bacillus suipestifer des Schweines zum Paratyphusbazillus des Menschen dahin gehend auf, daß beide morphologisch und biologisch übereinstimmenden, infolge ihrer Herkunft aber für different gehaltenen Bakterienstämme sich, auch vom intravital infizierten Schweine ausgehend, als pathogen für den Menschen erweisen, oder kürzer ausgedrückt: **Der Bacillus suipestifer ist identisch mit dem Bacillus paratyphi B.**

Diese Erkenntnis ist von weitgehendster hygienischer Bedeutung. Sie schließt die Beweiskette, daß alle biologisch und kulturell zur Paratyphus B- und Enteritisgruppe gehörigen Bakterien keine differenten, sondern stammesgeschichtlich gleiche Bakterien sind. Nur ein Faktor kann in seiner Wirkung als nicht immer gleichbleibend bei diesen beiden Bakterienarten zum Ausdruck kommen: die Fähigkeit zu krankmachender Infektion. Aus der Verkennung der Variabilität der Virulenz sind aber alle Fehlschlüsse zu erklären, die die Lösung des Problems über die Identität aller zur Enteritis- oder Paratyphus B-Gruppe gehörigen Bakterien bislang verzögert haben.

Mit der Erkenntnis der Identität des Bacillus suipestifer und des Bacillus paratyphi B gewinnen aber auch Fleischvergiftungen im Anschluß an den Genuß von Schweinefleisch eine andere Bedeutung, als ihnen bislang vom Standpunkte der Differenz des Bacillus suipestifer und des Bacillus paratyphi B zuerkannt worden ist.

Von der Annahme der Unschädlichkeit des Bacillus suipestifer für den Menschen ausgehend, wurden die bislang nach dem Genuß von Schweinefleisch beobachteten Fleischvergiftungen als postmortale Infektionen betrachtet. Diese Annahme wird noch durch den Umstand scheinbar gestützt, daß es sich bei den nach Genuß von Schweinefleisch zustande gekommenen Erkrankungen von Menschen fast immer um Wurst, Hackfleisch, gepökeltes Fleisch oder Bratenfleisch handelte. Bei dem Fahnden nach Paratyphusbakterien in Wurst, Hackfleisch und Pökelfleisch sind diese, einer Angabe v. Ostertags zufolge, in etwa 10 Proz. aller Würste und 3 Proz. des zum Verkauf gelangenden Hackfleisches, Pökelfleisches usw. gefunden worden, ohne daß die Erkrankungen des Menschen an Fleischvergiftung diesem Zahlenbefund entsprechend auftreten. v. Ostertag sagt, daß das Vorkommen solcher zur Paratyphusgruppe zu zählenden Bakterien im verarbeiteten Fleische keineswegs beweise, daß das Fleisch schädlich ist, wiewohl eine Vergiftung im Anschluß an die Verarbeitung des Fleisches solcher Tiere entstehen könne, die an einer Paratyphus- oder Enteritisinfektion gelitten haben. Solche Fälle könnten aber, soweit es sich um Paratyphusinfektionen handelt, nicht häufig sein, da durch den Paratyphus B-Bazillus verursachte Septikämien derjenigen Schlachttiere, deren Fleisch zu Hackfleisch verwendet wird, sehr selten seien. Demgegenüber möchte ich bemerken, daß es bei den Schlachtungen auf dem Lande gerade das Schweinefleisch und die Organe des Schweines sind, die zum Zwecke der Wurstbereitung in Hackfleisch übergeführt oder durch Pökeln konserviert werden. Infolgedessen werden Fleischvergiftungen, die im Anschluß an den Genuß infizierten Fleisches oder infizierter Organe von Schweinen entstehen, besonders häufig in Form von Wurst- und Hackfleischvergiftungen in Erscheinung treten. Daß die übliche Beschau in Anlehnung an die bisherige Anschauung der Differenz des Bacillus suipestifer vom Paratyphusbazillus die Entstehung derartiger Paratyphusinfektionen beim Menschen nicht verhindern kann, bedarf nach früheren Ausführungen keiner besonderen Begründung mehr.

Nach einer Uebersicht Hübeners über die in Deutschland vorgekommenen Fleischvergiftungen mit positivem Befund der spezifischen Bakterien handelte es sich in 42 Fällen

4mal um Pferdefleisch
12 „ „ Rind- oder Kalbfleisch
1 „ „ Hammelfleisch
1 „ „ Damwild
15 „ „ Schweinefleisch (Hackfleisch, Schinken, Speck)
9 „ „ Wurst.

Hübener verweist auf den hohen Anteil des Schweinefleisches in dieser Zusammenstellung, die er mit der von ihm und Uhlenhuth schon vertretenen Anschauung der Uebertragbarkeit des Bacillus suipestifer auf den Menschen in Zusammenhang bringt.

Der Umstand, daß Schweinefleischvergiftungen meist nach Genuß von Wurst oder Schinken, und nur selten nach Genuß des Schlachtfleisches beobachtet werden, findet seine Erklärung darin, daß das Räuchern, Pökeln und schwache Brühen die vorhandenen Bakterien nicht unschädlich macht, während das Kochen und Braten nicht zu großer Fleischstücke die vorhandenen Bakterien meist abtötet, oder in ihrer pathogenen Wirkung schwächt. Die Schweinefleischvergiftungen sind bislang immer als auf postmortaler Infektion von Schweinefleisch beruhend angesehen worden, weil man den Bacillus suipestifer als nicht pathogen für den Menschen hielt, und weil Vergiftungen durch Wurst und Schinken nur als durch postmortale Infektion bedingt betrachtet wurden.

Die Ansprechung der bisherigen Schweinefleischvergiftungen als nur auf postmortaler Infektion beruhend wäre aber auch aus folgendem Grunde selbst dann unzulässig, wenn die Uebertragungsmöglichkeit des Bacillus suipestifer noch nicht bis zur Offensichtlichkeit vorläge. Glässer, Dammann und Stedefeder wiesen zuerst darauf hin, daß bei jungen Schweinen eine Krankheit sporadisch und zuweilen auch gehäuft auftritt, die sich anatomisch durch ähnliche Darm- und Lungenveränderungen wie die Schweinepest äußert, als deren Erreger aber ein Bazillus der Typhaceengruppe in Frage kommt, der in seinen kulturellen Merkmalen näher dem Typhusbazillus, als dem Paratyphus B-Bazillus steht, und der somit nicht identisch mit dem Suipestifer-Bazillus ist. Der Krankheitserreger hat unter dem Namen Bacillus suipestifer Voldagsen Eingang in die Literatur gefunden. Nach Händel und Gildemeister kann der Bacillus suipestifer Voldagsen bei längerem Weiterzüchten indessen solche Aenderungen erfahren, daß sich der Voldagsen-Stamm dann von anderen Paratyphusstämmen kaum noch unterscheiden läßt. Auch Glässer hatte schon zuvor die kulturellen Eigenschaften des Bazillus Voldagsen nicht konstant gefunden. Nachdem Bernhardt diesen Voldagsen-Bazillus in mehreren Gruppenerkrankungen des Menschen mit vier tödlichen Ausgängen nachgewiesen hat, bleibt daher die Frage offen, ob in den bisher beobachteten, bakteriologisch aber nicht geklärten Fällen von Fleischvergiftungen im Anschluß an den Genuß von Schweinefleisch nicht auch der Bazillus Voldagsen neben dem Paratyphus B-Bazillus eine Rolle gespielt hat. Da der Verdacht einer schädigenden Wirkung des Voldagsen-Bazillus für den Menschen mit diesen Beobachtungen hinreichend begründet ist, hat die Fleischbeschau naturgemäß die Aufgabe, das Inverkehrgelangen derartig infizierter Schweine zum Genuß für den Menschen ebenfalls zu verhindern.

Die praktisch angewandte bakteriologische Fleischbeschau hat in erster Linie die Aufgabe, die Inverkehrgabe krank gewesener und fleisch-

beschaulich verdächtig erscheinender Tiere dadurch zu ermöglichen, daß sie das Freisein dieser Tiere von einer septikämischen Infektion feststellt. Für die Beanstandung eines Tieres genügt die Feststellung, daß das Schlachttier tiefgreifend mit einem Bakterium der Paratyphusgruppe infiziert ist, gleichgültig, ob dies Bakterium zur Enteritis-, Paratyphus B-, Voldagsen-Gruppe, oder einer weiteren biologisch different erscheinenden Gruppe gehört. Diesen Standpunkt habe ich von jeher vertreten. Wenn ich an anderer Stelle gesagt habe, daß der kulturelle Nachweis eines biologisch zur Enteritis- und Paratyphusgruppe gehörigen Bakteriums nicht genügt, um das Fleisch und die Organe eines solchen Tieres als „fleischvergiftungerzeugend" zu betrachten, weil die Fleischvergiftung erzeugende Eigenschaft eines Bakteriums von dessen Vollvirulenz abhängig ist, so habe ich hiermit in keiner Weise meinen obigen Standpunkt verlassen, wie dies v. Ostertag in seinem Handbuch der Fleischbeschau anscheinend zum Ausdruck bringen will.

Von den bisherigen Beobachtungen über Fleischvergiftungen im Anschluß an den Genuß von Schweinefleisch möchte ich folgende Fälle anführen, die als auf intravitaler Infektion der Schlachtschweine mit Paratyphusbakterien beruhend aufgefaßt werden können:

Silberschmidt beobachtete 1896 die Erkrankung von sieben Personen in Form der Fleischvergiftung. Ein miterkranktes Kind starb. Das krankmachende Fleisch stammte von Ferkeln, die an einer mit Hautrötung und Magendarmkatarrh einhergehenden infektiösen Krankheit gelitten hatten und deren Fleisch bei der Beschau als bedingt tauglich erklärt worden war. Demzufolge wurde das Fleisch gesalzen und geräuchert und nach Ablauf von 6 Wochen ungekocht verzehrt. Aus dem Fleische, das bei der Untersuchung keine Abweichung in Aussehen, Farbe und Geruch zeigte, konnte ein zur Paratyphusgruppe gehöriger Bazillus gezüchtet werden.

Pottevin züchtete 1904 aus den Resten eines Schinkens, dessen Genuß bei einer Reihe von Personen Fleischvergiftung erzeugt hatte, einen Bazillus mit den Eigenschaften des Bacillus suipestifer. Dieser Bazillus erwies sich in Infektionsversuchen als pathogen für Schweine. Pottevin machte zu seinen Befunden folgende Bemerkungen: „Wenn der gleiche Ansteckungsstoff die Pneumo-Enteritis der Schweine, die Gastro-Enteritis und die paratyphöse Infektion des Menschen erzeugen kann, so wird es nicht mehr genügen, das Fleisch der Schlachthöfe zu überwachen. Da der Ansteckungsstoff in großen Mengen in den Fäzes der kranken Tiere vorhanden ist, so muß man damit rechnen, daß er sich über das Gehöft ausbreitet und von hier mit der Milch und dem Wasser noch weiter verschleppt wird. Wir haben es deshalb hier mit einem neuen hygienischen Problem zu tun, dem Tierärzte und Aerzte gemeinsam ihre Aufmerksamkeit schenken müssen.

Aehnliche Fälle beobachteten Fromme und König.

In dem von Fromme berichteten Fall erkrankten 32 Personen nach dem Genuß von Schweinefleisch, das in fast allen Fällen roh gehackt genossen war und das von einem Schweine stammte, dessen Muskulatur Abszesse enthielt. Nach Aussagen des Metzgers hatte das Schwein auch ein „Geschwür" (Abszeß?) an der Backe, das entfernt worden war. Beim Zerlegen merkte der Metzger außerdem in einem Schinken ein „Geschwür," weshalb er diesen im Schlachthof ablieferte, wo ein abgekapselter Abszeß festgestellt wurde. In den noch vorhandenen Teilen des anderen Schinkens, von dem die erkrankten Personen gegessen hatten, fanden sich bei der Untersuchung gelbe, bis auf den Knochen reichende Eitermassen, aus denen durch Plattenkultur und durch Tierversuche Paratyphusbakterien gezüchtet wurden, die von Suipestifer-Serum und dem Blutserum erkrankt gewesener Personen agglutiniert wurden. Auch aus dem Stuhl einer erkrankten Person konnten die gleichen Bakterien gezüchtet werden.

König beobachtete eine Massenerkrankung bei 24 Personen unter den Erscheinungen des Paratyphus. Die Erkrankungen konnten auf den Genuß eines geräucherten und gepökelten Schinkens zurückgeführt werden, der zum halben Preise erstanden war und in dem sich Paratyphusbakterien nachweisen ließen. König gibt daher der Vermutung Aus-

druck, daß der Schinken von einem paratyphus-, bzw. suipestifer infizierten Schweine stammte.

Bei der Fleischvergiftung von Bologna erkrankten ca. 30 Personen nach dem Genuß gebrühter Schweinefleischwurst an Paratyphus B-Infektion. Eine Person, die die Wurst roh gegessen hat, starb. Tiberti sprach damals die Vermutung aus, daß der gefundene Paratyphus B-Bazillus von schweinepestkranken Schweinen stamme, da zur gleichen Zeit zahlreiche Schweinepestfälle in Bologna auftraten.

Savage und Gunson sahen nach Genuß von Schweinefleisch 18 Personen erkranken, von denen 3 starben. Als Ursache der Krankheit wurden Paratyphusbazillen festgestellt, die nach der gegebenen Sachlage in dem genossenen Schweinefleisch enthalten waren. Ein Teil des Fleisches stammte von einem Schweine, das eines Beinleidens zufolge geschlachtet wurde.

Sehr lehrreich für die Erfassung der Tatsache, daß Paratyphusinfektionen der Schweine für den Menschen die gleiche Gefährlichkeit haben können, wie Paratyphusinfektionen anderer Schlachttiere, ist die von Pfeiler und Engelhardt bearbeitete Bobrauer Fleischvergiftung:

Der Bobrauer Fall zeigt nämlich die Gemeingefährlichkeit der Paratyphusbazillen für Menschen, Rinder, Schweine und Hunde **zugleich.** Das Fleisch eines paratyphusinfizierten Rindes führte hier zur Erkrankung der Mitglieder von drei Familien. Der das Fleisch mitverzehrende Hund ging ein. 9 Schweine und 1 Rind, die das Blutwasser des notgeschlachteten Rindes aufgenommen hatten, erkrankten an hohem Fieber, Appetitmangel und unstillbarem Durchfall. Nach 3 Tagen erlagen das Rind und 2 Schweine der mit dem Blutwasser zugezogenen Paratyphusinfektion. Im notgeschlachteten Rind, im verendeten Rind und Hund und in den verendeten Schweinen wurden Paratyphusbazillen nachgewiesen, die von dem Blutserum erkrankt gewesener Personen in hohen Verdünnungsgraden agglutiniert wurden.

Daß der Genuß des Fleisches dieser eingegangenen Schweine beim Menschen keine schädlichen Folgen gezeigt haben würde, dürfte als ausgeschlossen gelten.

Auch die Fleischvergiftungen in den Kreisen Marienburg und Elbing, bei denen Bernhardt als Errreger den Bacillus suipestifer Voldagsen fand, sind, wie Ilgner ergänzend bemerkt, auf den Genuß des Fleisches von Schweinen zurückzuführen, die an Schweinepest gelitten hatten. Zu jener Zeit herrschte die Schweinepest in der schlimmsten Weise in diesen Kreisen. Klimeck teilte im Anschluß an diese Vergiftung mit, daß bei einer schweren Schweinepestepidemie in Ostpreußen das Fleisch der gekochten pestkranken Schweine auf der Freibank schwer zu verkaufen war. Die Leute gaben an, es träten nach dem Genuß dieses Fleisches häufig Durchfälle auf.

Aus eigener Erfahrung kann ich folgenden Fall berichten:

Im Juli 1914 erkrankten in München eine Reihe von Personen unter den Erscheinungen einer Paratyphusinfektion nach dem Genuß von gepökeltem und geräuchertem, von der Freibank bezogenem Schweinefleisch. Festgestellt wurde, daß das beschuldigte Fleisch von Schweinen stammte, die bei der Fleischbeschau wegen Schweinepest beanstandet worden waren, die aber bei der Oberbeschau, gemäß § 37 III 3 der Ausführungsbestimmungen A des Fleischbeschaugesetzes, als „bedingt tauglich" zum Genuß für den Menschen zugelassen werden mußten. Wegen des hohen Anfalles viruspestkranker Schweine konnten damals nicht alle Tiere gekocht werden. Dieselben wurden demzufolge gepökelt und vor Abgabe an die Freibank angeräuchert. Zu einer Untersuchung des beschuldigten Fleisches auf das Vorhandensein von Paratyphusbakterien war mir leider keine Gelegenheit geboten. Da aber Paratyphusinfektionen bei Schweinen häufiger mit der Viruspest vergesellschaftet sind und das Pökeln ungeeignet für die Unschädlichmachung von Paratyphusbakterien ist, habe ich keinen Grund, die damals von ärztlicher Seite gemachte Annahme abzulehnen, daß für die Erkrankung der Personen das von der Freibank bezogene und genossene Schweinefleisch in Frage kommen müsse.

Zur Vermeidung derartiger Fälle, trotz vorschriftsmäßig ausgeführter Fleischbeschau, ist nötig, daß die Erkenntnis der Schädlichkeit des Schweineparatyphus für den Menschen künftig fleischbeschau-

lich mitberücksichtigt wird. Hierzu sind die derzeitig geltenden fleischbeschaulichen Bestimmungen und Maßnahmen ungeeignet. Die Bekämpfung des Paratyphus beim Menschen wird erst dann von Erfolg gekrönt sein, wenn sie von ärztlicher und tierärztlicher Seite gleichzeitig in Angriff genommen wird. Zu diesem Zwecke muß an den Schlachthöfen das Vorkommen von Paratyphusinfektionen bei Schlachttieren systematisch in ähnlicher Weise bearbeitet werden, wie der Typhus und Paratyphus in den bakteriologischen Untersuchungsanstalten diagnostisch bearbeitet wird.

Ich glaube auch, daß mit Aufgabe der These von der Unschädlichkeit der beim Schweine anzutreffenden Paratyphusbakterien für den Menschen gerade von tierärztlicher Seite weitere Mitteilungen über Beobachtungen der schädigenden Wirkung von paratyphusinfiziertem Schweinefleisch beim Menschen zu erwarten sind.

Von der einwandfreien Feststellung der Uebertragung des Schweine-Paratyphusbazillus auf den Menschen im Oberurseler Falle ausgehend, ergibt sich somit, daß auch in einem gewissen Prozentsatz der sonstigen, in der Literatur im Anschluß an den Genuß von Schweinefleisch verzeichneten Epidemien wirkliche „Fleischvergiftungen“ vorgelegen haben, wenn es auch nachträglich nicht mehr möglich ist, die Fälle von intravital erfolgter Infektion von Schweinen von den Fällen mit postmortal erfolgter Infektion gesunden Fleisches zu trennen. Die bisher nie gegeben gewesene Möglichkeit für den positiven Nachweis, daß intravital mit Paratyphusbakterien infiziertes Schweinefleisch beim Genuß durch den Menschen diesen an einer vom Schweine stammenden Paratyphusinfektion erkranken läßt, war ja die Ursache, daß die Pathogenität des Bacillus suipestifer für den Menschen bislang überhaupt bestritten werden konnte. — Die Annahme einer Apathogenität des Bacillus suipestifer für den Menschen war auch aus dem Grunde wenig wahrscheinlich, als der Paratyphusbazillus des Schweines eine Ausnahme gegenüber dem Paratyphusbazillus des Rindes, Kalbes, Pferdes, Hammels, der Ratte, Maus und des Papageien gemacht hätte deren Pathogenität für den Menschen ja bereits häufiger beobachtet worden war. Die Feststellung, daß der Paratyphusbazillus des Schweines in seinem Pathogenitätsvermögen für den Menschen keine Ausnahme gegenüber den Paratyphusbakterien der anderen Tiere macht, schließt aber auch die Beweiskette dafür, daß alle kulturell und biologisch nicht unterscheidbaren Paratyphusbakterien, gleichgültig, welcher Herkunft, stammesgeschichtlich als gleiche Bakterienarten zu betrachten sind.

VI.

Die Tatsache, daß Paratyphusstämme verschiedener Herkunft und ebenso Enteritisstämme verschiedener Herkunft bei Prüfung in Tierversuchen sich in ihrem Pathogenitätsvermögen durchaus ungleich verhalten, kann weder als Beweis für eine stammesgeschichtliche Verschiedenheit, noch als Unterlage zu einer Trennung in menschenpathogene, tierpathogene und apathogene Paratyphusbakterien benutzt werden. Wo Schlußfolgerungen aus dem verschiedenen Pathogenitätsvermögen zweier oder mehrerer Paratyphusstämme verschiedener Herkunft gezogen worden sind, geschah dies in der Annahme gleichbleibender Virulenz der

Stämme. Wenn aber, wie ich dies weiter unten tabellarisch für den Bacillus enteritidis-Stamm St. Johann zeigen werde, durch den Fütterungsversuch an Tieren dargelegt werden kann, daß die Virulenz des Stammes ursprünglich die Tiere innerhalb kürzester Zeit zu Fall bringt, späterhin aber langsam dergestalt abnimmt, daß schließlich der gleiche, in Rinderserum ohne weitere Ueberimpfung aufbewahrte Stamm gar keinen pathogenen Effekt bei enteraler Zuführung mehr ausübt, so ergibt sich hieraus auch die umgekehrte Möglichkeit, daß tierexperimentell apathogen erscheinende Stämme unter virulenzbegünstigenden Bedingungen in der Natur schließlich jenen Pathogenitätsgrad erreichen können, der die Möglichkeit zur Entstehung von Fleischvergiftungen beim Menschen gibt. Wie die Erfahrung lehrt, ist diese, unter natürlichen Verhältnissen einsetzende Virulenzsteigerung bis zur vollen Höhe glücklicherweise nicht allzuhäufig bei den Schlachttieren wahrzunehmen. — In diesem plötzlich steigenden und schließlich wieder von selbst fallenden Virulenzvermögen des Krankheitserreger ist das Auftreten der Seuchengänge der verschiedenen Krankheiten bei Mensch und Tieren begründet. Was wir bei den Seuchengängen der Pest, der Cholera und Influenza des Menschen, der Rinderpest, der Maul- und Klauenseuche oder der Geflügelcholera bei den Tieren in großem Umfange beobachten können, spielt sich bei der Enteritis- und Paratyphusseptiekämie der Schlachttiere in kleinem Umfange ab, wird aber auch, wie dies Loeffler zur Behebung der thessalischen Mäuseplage zuerst getan hat, vom Menschen absichtlich dergestalt angewendet, um durch eine hochgradige Verseuchung gewisser Tierarten tierische Landplagen zu beheben. Hier folgt der Versenchung mit hochvirulenten Krankheitserreger die Entseuchung durch Massentod und schließlicher Virulenzminderung der Krankheitserreger unter natürlichen Bedingungen.

Die Vollvirulenz der Enteritis- und Paratyphusbakterien besteht bei den Schlachttieren in dem Vermögen dieser Bakterien, eine „Septikämie“ im bakteriologischen Sinne des Wortes zu bewirken. Aus der Tatsache, daß diese Enteritis- und Paratyphusseptikämien, im Gegensatz zu dem häufigen Vorkommen dieser Bakterienarten, bei den Schlachttieren ziemlich selten sind, ergibt sich in Uebereinstimmung mit angestellten Infektionsversuchen bei Schlachttieren, daß die Virulenz der Bakterien meist nicht sehr hoch ist, vielfach sogar völlig unzureichend ist, um überhaupt einen pathogenen Effekt erzielen zu können. Der Grad der Virulenz hängt somit von der Invasionsfähigkeit in die Körpersäfte und der Vermehrungsfähigkeit der Enteritis- und Paratyphusbakterien in den Säften des Tierkörpers ab. Die wesentlichsten Säfte des Körpers sind Blut und Lymphe; die Beziehungen der invasionsfähigen Bakterien zu diesen beiden Säften sind aber verschiedene. und zwar dergestalt, daß die Beziehung der Bakterien zur Lymphe hinsichtlich der Invasionsmöglichkeit größer, als die zum Blute ist. Mit der Erreichung des Blutes durch die Bakterien entsteht jener Krankheitszustand, den wir bakteriologisch als „Septikämie“ bezeichnen. Die Fähigkeit der Bakterien, diesen Zustand möglichst schnell bewirken zu können, schreiben wir der vollen Virulenz zu. Von den Paratyphus- und Enteritisbakterien wissen wir aber erfahrungsgemäß, daß sie nicht immer das „volle“ Virulenzvermögen besitzen, daß sie häufig selbst als „apathogen“ bzw.

„saprophytär“ angesprochen werden. Streng genommen, sind nur solche Bakterien als apathogene oder saprophytäre Arten anzusprechen, denen bei alimentärerer Aufnahme in den Körper kein Penetrationsvermögen in die Körpersäfte vom feuchten Flächenkontakt mit den Schleimhäuten aus zukommt. Ob dieses Penetrationsvermögen den als apathogen angesprochenen Paratyphus- und Enteritisbakterien vollkommen fehlt, ist intra vitam nicht festzustellen. Die bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung gemachten Erfahrungen haben das Vorhandensein von Paratyphus- und Enteritisbakterien als Zufallsbefund bei solchen gewerbsmäßig geschlachteten Tieren ergeben, die im lebenden Zustande vollkommen gesund waren. Diese klinisch unmerklich verlaufenden Infektionen mit virulenzgeschwächten Paratyphusbakterien bewirken auch in pathologisch-anatomischer Hinsicht andere Veränderungen an den Organen als die vollvirulenten, septikämisch infizierenden Bakterien. Im Gegensatz zu dem mangelnden pathologisch-anatomischen Befund an den Organen bei Infektionen durch vollvirulente Bakterien, bewirken die virulenzgeschwächten Bakterien miliare Organnekrosen. Dieses verschiedenartige pathogenetische Verhalten biologisch gleichwertiger Bakterien kann nur in der Variabilität der Virulenz eine befriedigende Erklärung finden. Die nicht genügend erfolgte Berücksichtigung der Variabilität der Virulenz dieser Bakterien hat aber andererseits auch gerade dazu geführt, den eigentlichen Zusammenhang zwischen Fleischvergiftung des Menschen und den Paratyphus- und Enteritisseptikämien der Tiere und dann wieder den Zusammenhang zwischen den Paratyphusinfektionen der Tiere und dem Paratyphus des Menschen bislang nur in unklarer und wissenschaftlich von manchen Seiten bestrittener Weise zu erkennen. Die experimentelle Klarlegung der Virulenzvariabilität der Paratyphus- und Enteritisbakterien bietet somit in gewisser Hinsicht die Möglichkeit, das Infektionsproblem der Fleischvergiftungsbakterien vom pathologisch-physiologischen Gesichtspunkte aus zu lösen.

Bei der experimentellen Darlegung der Virulenzvariabilität der Paratyphus- und Enteritisbakterien muß von vornherein der Umstand berücksichtigt werden, daß der Ablauf der Infektion im tierischen Körper bei Verwendung eines sogenannten apathogenen, bzw. virulenzgeschwächten Stammes verschiedenartig ist, je nachdem die Infektion enteral oder parenteral erfolgt. Der enteral apathogen erscheinende Stamm kann bei parenteraler Einführung eine septikämische Infektion des Tierkörpers bewirken und hierdurch eine Virulenzsteigerung erlangen. — Gerade bei den wissenschaftlichen Versuchen mit Fleischvergiftungsbakterien ist aber vielfach der Virulenzgrad des verwendeten Stammes zur Zeit der Versuchsanstellung nicht so berücksichtigt worden, wie dies hätte geschehen müssen, um richtige Schlußfolgerungen daraufhin ziehen zu können, in welchem Grade die zu den Versuchen verwendeten Bakterien für die Entstehungsmöglichkeit von Fleischvergiftungen in Frage kommen. Die enterale Aufnahme einer geringen Menge vollvirulenter Bakterien kann eine septikämische Infektion zur Folge haben, während der gleiche Stamm, in literweiser Kulturmenge zugeführt, sich späterhin als apathogen erweisen kann, woraus dann eben dessen starke Virulenzabnahme zu folgern ist. Eine Schlußfolgerung, daß dieser, späterhin sich als apathogen erweisende Stamm für die Entstehung von Fleischvergiftungen durch intravital erfolgte Infektion nicht in Frage gekommen sein könne, sondern daß,

wie dies z. B. Kutscher und Meinicke aus ihren Untersuchungen über die Virulenz und Pathogenität des Paratyphus B-Bazillus bei größeren Haustieren geschlossen haben, „in der Mehrzahl der Fälle von sogenannter Fleischvergiftung, als deren Ursache Paratyphusbazillen festgestellt werden konnten, diese erst durch nachträgliche Verunreinigung des Fleisches nach der Schlachtung in dasselbe hineingelangt sind und hier einen sehr zusagenden Nährboden für die Weiterwucherung gefunden haben", ist aus Versuchen unter Verwendung von Stämmen, deren Vollvirulenz zuvor nicht belegt worden ist, auch nicht zulässig. Die Frage der Beziehung von Paratyphus- und Enteritisbakterien zur Möglichkeit der Entstehung von Fleischvergiftungen kann aber bei experimenteller Prüfung dieser Bakterienstämme nur von diesem Gesichtspunkte aus richtig beurteilt werden.

Gewöhnlich bezeichnen wir als „apathogen" bzw. „saprophytär" solche Bakterien, die nicht die Fähigkeit haben, bei enteraler Aufnahme in Blut und Lymphe einzudringen. Als pathogene Bakterien bezeichnen wir solche, die diese Fähigkeit haben. Sind die Bakterien im Blute und allen Organen nachweisbar, so sprechen wir von der septikämischen Infektion, die gleichzeitig dann auch der Ausdruck für die volle Virulenz des Erregers ist, falls die Septikämie in kürzester Zeit und im Anschluß an eine enterale Anfnahme zustande kommt.

Bei den Paratyphus- und Enteritisbakterien ist eine Apathogenität im obigen Sinne, streng genommen, nicht vorhanden. Man muß hier, im Gegensatz zu den „vollvirulenten", von „avirulenten" Stämmen sprechen. Die Avirulenz dieser Bakterien mit Infektionsvermögen für den tierischen Körper hat man sich dann dergestalt vorzustellen, daß das Invasionsvermögen dieser Bakterien in die Körpersäfte ein äußerst geringes ist, und daß andererseits die Körpersäfte diesen eingedrungenen Bakterien gegenüber ein Eliminationsvermögen haben, das größer ist, als die Vermehrungsfähigkeit dieser Bakterien in den Körpersäften. Geht man von dieser, wohl auch zutreffenden Vorstellung aus, so kann man sich die Zunahme der Virulenz als Zunahme der Vermehrungsfähigkeit der Bakterien in den Körpersäften vorstellen. Da wir die Vollvirulenz aus der möglichst schnellen Infektion der Blutbahn erkennen, andererseits, außer dem Blute, die Lymphe der Körpersaft ist, in dem die Vermehrung und durch den die Weiterverschleppung der Bakterien erfolgt, so kann man den Virulenzgrad eines Bakteriums dadurch tabellarisch zum Ausdruck bringen, daß man geeignete Versuchstiere gleichartig und gleichzeitig enteral infiziert, diese mit zunehmenden Zeitintervallen vom Beginn der Infektion aus tötet und eine möglichst große Zahl wichtiger Organe auf das Vorhandensein der zugeführten Bakterien prüft. Für solche Versuche erweisen sich die Fleischvergiftungsbakterien als ganz besonders geeignet infolge ihres schnellen Wachstums und ihrer leichten und sicheren Züchtbarkeit auf differenzierenden Nährböden. Als Versuchstiere, an denen der Virulenzgrad geprüft werden kann, dienen seuchenfreie Bestände von weißen Mäusen, die für vollvirulente und virulenzgeschwächte Feischvergiftungsbakterien in ähnlicher Weise, wie die Haustiere, empfänglich sind, diesen gegenüber für das experimentelle Studium des etappenmäßigen Fortschreitens der Infektion im Tierkörper aber den Vorzug leichter Beschaffbarkeit in größerer Anzahl und den Vorzug der Prüfungsmöglichkeit ganzer Organe auf das etwaige Vorhandensein von eingedrungenen Keimen bieten.

Im Anschluß an die Fleischvergiftung von St. Johann habe ich, mit dem vollvirulenten Stamm beginnend, derartige, über mehrere Jahre sich hinziehende Serienversuche angestellt, die das Abklingen der vollen Virulenz bis zur Avirulenz in tabellarischer Form zeigen. Diese Versuche sollten weiterhin in zutreffender Weise die für die bakteriologische Fleischbeschau durchaus wichtige Frage entscheiden, welche Organe eines Tieres zu untersuchen sind und auf welche Organe die bakteriologische Untersuchung beschränkt werden kann, um mit Sicherheit sagen zu können, ob eine Infektion mit Fleischvergiftungsbakterien bei einem notgeschlachteten, verdächtig erscheinenden Tiere vorliegt, oder nicht. Soweit diese Versuche bis zum Jahre 1911 abgeschlossen vorlagen, habe ich über dieselben, von diesen Gesichtspunkten ausgehend, in einer Abhandlung über den Nachweis von Fleischvergiftungsbakterien in Fleisch und Organen von Schlachttieren in dieser Zeitschrift schon berichtet. Damals wurde der Schwerpunkt der bakteriologischen Fleischbeschau von anderer Seite weniger darin gesucht, welche Organe zu untersuchen sind, sondern mehr in der Frage, „wie“ technisch vorzugehen ist, um in der Muskulatur von den der Bollingerschen These gemäß als verdächtig angesprochenen, notgeschlachteten Tieren die als vorhanden vermuteten Fleischvergiftungsbakterien nachweisen zu können.

Die Serienversuche zur Feststellung des etappenmäßigen Fortschreitens der Enteritisinfektion im Tierkörper, aus denen wieder ein Rückschluß auf den zur Zeit der Vornahme des Versuches gegeben gewesenen Virulenzgrad des Stammes geschlossen werden kann, wurden in folgender Weise angestellt:

Auf den Boden eines großen Mäuseglases wurde eine Bakterienemulsion des zu prüfenden Stammes ausgegossen, in der die Tiere 5—10 Minuten lang herumwaten mußten. Zur Bewirkung einer Bewässerung des Haarkleides der Tiere, wurde das oben mit Watte gedichtete Gefäß außerdem leicht geschüttelt. Hierauf wurde die Watte in das Gefäß gestoßen, um den Tieren eine trockene Unterlage wieder zu gewähren. Sobald die Tiere auf der trockenen Watte saßen, begann das Putzen des nassen Haarkleides, wodurch sie einige Zeit hindurch ständig Enteritisbakterien in die Mundhöhle brachten. Nach beendigtem Putzen wurden die Mäuse in ein frisches Glas mit Körnerfutter gebracht und einzeln nach den in den Tabellen vermerkten Zeitabschnitten seit Beginn der Infektion getötet. Die Tötung erfolgte durch Chloroform. Zur Beseitigung der der Körperoberfläche anhaftenden Keime wurden die toten Tiere etwa 1 Minute lang in 96-proz. Alkohol gelegt und dann in folgender Weise verarbeitet:

Die zur Prüfung bestimmten Organe wurden mit sterilen Instrumenten in der unten angegebenen Reihenfolge entnommen und sofort auf Endosche Fuchsinagarplatten von 20 cm Durchmesser gebracht, woselbst die Organe nach eventuell vorausgegangenem Zerquetschen des Organparenchyms vermittels steriler Glasspatel auf dem Nährboden zerrieben wurden. Zur Sicherung der Frage, ob etwa spärlich vorhandene Keime sich dem Nachweise durch den direkten Plattenausstrich entziehen könnten, wurde in mehreren Reihen noch das Galleanreicherungsverfahren eingeschoben. Diese Kontrollversuche zeitigten die gleichen Versuchsergebnisse. — Die Zerlegung der Tiere erfolgte in der Weise, daß zuerst jene Organe entnommen wurden, in denen die Infektion am spätesten nachweisbar wird, und ferner derart, daß die Organe, deren Entnahme mit einer Blutung verbunden war, zuletzt entfernt wurden.

Nach Abpräparation der noch schwach alkoholfeuchten Haut wurde dementsprechend zunächst die Muskulatur verarbeitet, wozu sich am besten die Quadricepsmuskulatur eignet. Dann folgten Kniefalten-, obere Hals- und Achsellymphknoten. Nach Oeffnung der Bauch- und Brusthöhle wurden die Organe folgendermaßen entfernt: Harnblase, Gallenblase, Milz, Niere, Mesenteriallymphknoten, Leber, Lunge, Herz, Magen, Dünn-, Blind- und Dickdarm. Die Prüfungsergebnisse des Magendarmkanals sind in den folgenden Tabellen als unwesentlich und die Uebersichtlichkeit beeinträchtigend unberücksichtigt geblieben.

Die Serienversuche wurden begonnen, als der Stamm St. Johann 6 Wochen alt war. Zu diesem Zeitpunkte besaß der Bacillus enteritidis noch eine genügend hohe Virulenz, um septikämische Infektionen zu bewirken; von seiner Vollvirulenz hatte er zu diesem Zeitpunkte jedoch insofern schon eingebüßt, als er durch die kulturelle Züchtung sehr schnell das ursprünglich vorhandene Vermögen der Bildung thermostabiler Gifte verloren hatte. Der Ausfall der Giftwirkung erwies sich für die Verfolgung des etappenmäßigen Ablaufs der Infektion im Tierkörper als günstig. Ueber den Ausfall von Fütterungsversuchen, in denen die toxigene und infizierende Komponente nebeneinander wirkten, ist schon weiter oben eingehend berichtet worden.

Mit zunehmendem Alter des St. Johanner Stammes konnte das ständig abnehmende Virulenzvermögen des Bacillus enteritidis in folgender, den Infektionsmechanismus gleichzeitig klärender Weise dargestellt werden:

Tabelle VI.

Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 6 Wochen alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach erfolgter Infektion	Muskel	Blut	Darmlymphknoten	Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
1	24 Std.	—	—	—	+	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	+	+	+	+	+	—	+	—	—	
3	3 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4	4 „	—	—	—	+	—	—	—	—	—	
5	6 „	—	+	+	+	+	—	+	+	—	
6	8 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	krank
7	9 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

Tabelle VII.

Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 8 Wochen alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach erfolgter Infektion	Muskel	Blut	Darmlymphknoten	Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
1	24 Std.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	2 Tage	+	+	0	0	+	0	+	0	0	
3	3 „	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	4 „	0	0	+	0	0	0	0	0	0	
5	6 „	0	0	0	+	0	0	0	0	0	
6	8 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
7	10 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	krank
8	12 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
9	30 „	0	0	+	+	+	0	+	0	0	völlig munter

Tabelle VIII.

Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 10 Wochen alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach erfolgter Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten			Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Kniefalte	Darm							
1	24 Std.	0	+	+	0	+	0	0	0	+	0	0	
2	2 Tage	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0	
3	3 „	0	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	
4	4 „	0	0	+	+	+	+	0	0	+	0	0	
5	5 „	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	
6	6 „	0	0	+	+	+	+	+	0	0	0	0	
7	7 „	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	
8	8 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	krank
9	9 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

Tabelle IX.

Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 7 Monate alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach erfolgter Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	24 Std.	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	
2	2 Tage	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	
3	3 „	0	0	+	0	0	+	0	+	0	0	0	0	
4	5 „	0	0	+	0	0	+	+	0	0	0	0	0	
5	6 „	0	0	+	0	0	+	+	+	0	0	0	0	
6	7 „	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	krank
7	8 „	0	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	0	
8	10 „	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	0	0	
9	12 „	0	0	+	0	+	+	+	+	+	0	0	0	
10	14 „	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0	
11	21 „	0	0	+	0	+	+	+	+	0	0	0	0	
12	28 „	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	
13	23 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

Tabelle X.

Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 12 Monate alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach erfolgter Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	24 Std.	0	0	0	0	0	+	0	0	0	+	0	0	
2	2 Tage	0	0	+	0	0	+	+	0	0	0	0	0	
3	3 „	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	4 „	0	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	
5	6 „	0	0	+	+	+	0	+	+	0	+	0	0	
6	7 „	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	
7	9 „	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	
8	15 „	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	krank
9	24 „	0	0	+	+	+	+	+	0	+	+	0	0	
10	40 „	0	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	
11	20 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

Tabelle XI.
Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 24 Monate alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach erfolgter Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten: Leber	Darmfollikel	Darm	Hals	Achsel	Kniefalte	Milz	Bemerkungen
1	10 Min.	0	0	0	0	0					
2	20 „	0	0	0	0	0					
3	30 „	0	0	0	0	0					
4	40 „	0	0	0	0	0					
5	50 „	0	0	0	0	0					
6	60 „	0	0	0	0	0					
7	2 Std.	0	0	0	0	0					
8	3 „	0	0	0	0	0					
9	4 „	0	0	0	0	0					
10	6 „	0	0	0	0	0					
11	9 „	0	0	0	0	0					
12	12 „	0	0	0	0	0					
13	24 „	0	0	0	0	0					
14	2 Tage	0	0	0	+	0					
15	4 „	0	0	0	+	+	+	0	+	0	Tiere bleiben munter
16	5 „	0	0	0	+	+	+	+	+	0	
17	6 „	0	0	0	+	+	+	+	+	0	
18	4 Woch.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Tabelle XII.
Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 4 Jahre alt. Alimentäre Infektion.

Ldf. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten: Hals	Achsel	Kniefalte	Darm	Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
1	1 Tag	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	2 Tage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	3 „	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0	
4	5 „	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	
5	7 „	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	9 „	0	0	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
7	12 „	0	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	
8	15 „	0	0	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	
9	18 „	0	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	
10	21 „	0	0	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	
11	28 „	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Alle Tiere bleiben munter
12	35 „	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	42 „	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14	49 „	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Die zu den vorstehenden Versuchen der Tab. VI—XII verwendeten Enteritisbakterien entstammten einer im August 1909 angelegten Kultur, die seitdem nicht überimpft worden ist und in der sich die darin enthaltenen Bakterien bis zur letzten Prüfung im März 1914, also $4^3/_4$ Jahre lang, lebensfähig erhalten hatten. Die weitere Prüfung der Kultur auf die Dauer der Lebensfähigkeit der eingeimpften Enteritisbakterien wurde durch den Krieg unterbrochen. Als Nährsubstrat wurde seinerzeit aktives

Tabelle XIII*[1]).

Bacillus enteritidis, Stamm Frankenhausen, 23 Jahre alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	
3	3 „	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—	
4	4 „	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
5	6 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	+	—	—	
6	7 „	—	—	+	+	+	—	+	+	+	+	—	—	
7	9 „	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	
8	15 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	krank
9	24 „	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	—	—	
10	40 „	—	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	

Rinderserum gewählt, in der Erwartung, daß hierin die Bakterien ihre Fähigkeit der Giftbildung und ihre Virulenz möglichst lange bewahren würden. Beide Annahmen erwiesen sich indessen bei der Wahl des Rinderserums zum Nährboden als verfehlt, doch erwies sich die Wahl des Rinderserums als Nährboden bei den späteren Versuchen insofern vorteilhaft, als sich der Nährboden für die Lebensfähigkeit der Bakterien nicht erschöpfte. Die vorstehenden Tabellen bringen somit die Variabilität der Virulenz für den Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, zum Ausdruck, ohne daß die Virulenzabnahme durch Ueberimpfungen in einer die Virulenz vermehrenden oder verringernden Weise beeinflußt worden ist. — Zu dem Versuche der Tab. XIII wurde der aus dem Jahre 1888 stammende Stamm Frankenhausen benützt. Das reine exparasitäre Alter des Stammes kann nicht angegeben werden. Zur Zeit der Ueberlassung des Stammes durch Herrn Geheimrat Gärtner kam dem Stamm noch eine ziemlich hohe Pathogenität bei enteraler Infektion zu, woraus geschlossen werden kann, daß die Virulenz des Stammes durch Tierpassagen zu erhalten gesucht worden war. Auch war der Stamm von mir selbst zur Gewinnung agglutinierender Sera benützt worden, so daß der Versuch nicht die absolute Virulenzabnahme, sondern nur den zur Zeit der Versuchsanstellung dem Stamm zukommenden Virulenzgrad zum Ausdruck bringen kann.

Aus den vorstehenden Tab. VI—XIII ergibt sich, daß bei gleichzeitiger und gleichartiger alimentärer Infektion einer Reihe von Versuchstieren aus der systematischen Befunderhebung über das Vorhandensein der Enteritisbakterien in einer möglichst großen Zahl von Organen jener Virulenzgrad der Bakterien erkannt werden kann, den diese Bakterienart zur Zeit der Versuchsanstellung für das verwendete Versuchstier gehabt hat:

Hiernach kommt dem 6 Wochen alten Stamm St. Johann noch der zur septikämischen Infektion benötigte hohe Virulenzgrad zu. Dieser nimmt aber dann langsam in der Rinderserumkultur dergestalt ab, daß die Bakterien mit zunehmendem Alter bei alimentärer Infektion eines

1) Die mit * bezeichneten Serienversuche sind 1910 von M. Zingle ausgeführt worden.

Tierkörpers immer weniger invasionsfähig in den Tierkörper und immer weniger vermehrungsfähig in den Körperparenchymen werden. Hierdurch verlieren dieselben immer mehr und mehr ihr pathogenes Wirkungsvermögen auf den Gesamtorganismus. Die Prüfungen nach 2 und 4 Jahren ergeben, daß die Bakterien nicht mehr imstande sind, in Form der alimentären Infektion krankmachend auf den Tierkörper zu wirken, daß die Bakterien somit avirulent geworden sind und daß das Infektionsvermögen dieser Bakterien auf den Gesamtorganismus nur noch in gewissen Zeitabschnitten durch gründliche Prüfung des lymphatischen Systems nachgewiesen werden kann. Wir sehen somit in diesen Versuchen das ganze Problem der Infektion in systematisch darstellbarer Weise sich abspielen. Die Klarlegung der Zusammenhänge dieser experimentell feststellbaren Tatsachen durch kombinatorische Denktätigkeit gewährt uns neue Einblicke in das Wesen der Infektion von pathologisch-physiologischen Gesichtspunkten aus; insbesondere in die Art und Weise des Ablaufes der Infektion, mit Bezug auf den Anteil, den die Blutwelle, und denjenigen, den der Lymphstrom und das lymphatische System bei der Ausbreitung der Infektion im Gesamtorganismus und für die einzelnen Organe des Gesamtorganismus hat. Die so gewonnene Anschauung über die Art und Weise des etappenmäßigen Ablaufes der Infektion beschränkt sich, als von pathologisch-physiologischen Gesichtspunkten aus gewonnen, natürlich nicht auf die Enteritis- und Paratyphusbakterien, sondern sie ist cum grano salis auch für den durch andere Bakterienarten bewirkten Ablauf der Infektion gültig. Ich habe mich nach dieser Hinsicht schon an anderen Stellen über die Genese der bakteriellen Infektion geäußert und unterlasse daher im Rahmen dieser Abhandlung, die Tabellen in ihren Einzelheiten näher zu besprechen. Vom Standpunkte der Virulenzvariabilität im allgemeinen betrachtet, ergibt sich für die Fleischvergifter folgendes:

Bei hoher Virulenz ist 24—48 Stunden nach erfolgter Aufnahme der Bakterien in den Magendarmkanal ein vorübergehendes Verweilen der Bakterien im Blute festzustellen. Diese primäre Blutinfektion verschwindet wieder, bis die wirklich septikämische Blutinfektion dadurch zustande kommt, daß die inzwischen im lymphatischen System und den zuvor infizierten blutreichen Körperparenchymen fortgeschrittene Keimvermehrung einen Grad erreicht hat, der schließlich eine Lahmlegung der Abwehrvorrichtungen des Gesamtorganismus und damit die endgültige Besitzergreifung des hämolischen Systems durch die Infektionserreger zur Folge hat. Mit sinkender Virulenz gelingt es den Bakterien immer weniger, eine Blutinfektion zu bewirken, trotzdem die Infektion des lymphatischen Systems und gewisser Parenchyme in fast regelmäßiger Weise noch erfolgt. Ist die Virulenz bis zu dem Grade gesunken, daß eine Blutinfektion nicht mehr erfolgen kann, so vermindert sich die Zahl der infizierten Organe im Gesamtorganismus zunächst um diejenigen, die nur nach erfolgter Infektion des Blutes regelmäßig als keimhaltig befunden werden (Muskulatur, Niere, Harn, Galle). Mit weiterer Abnahme des Virulenzgrades verschwinden die Bakterien dann aus Leber und Milz, im Gegensatz zu den Darm- und Muskellymphknoten, in denen die Infektionserreger am längsten nachweisbar bleiben, selbst dann noch, wenn die Bakterien als avirulent anzusprechen sind.

Haben dagegen die enteral avirulenten Bakterien Gelegenheit gehabt, auf parenteralem Wege einzudringen, so wird diesen, wie die Tab. XIV

Tabelle XIV.

Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 16 Monate alt. Subkutane Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	0	0	0	+	+	0	+	0	0	0	0	0	
2	1 "	0	+	0	+	+	0	0	0	0	+	0	0	
3	2 Tage	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	
4	2 "	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	
5	3 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	krank
6	4 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
7	4 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

Tabelle XV.

Bacillus enteritidis, Stamm St. Johann, 4 Jahre alt. Subkutane Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	
2	2 Tage	0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	
3	3 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	krank
4	4 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
5	4 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
6	4 "	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

und XV zeigen, hiermit die Möglichkeit gegeben, eine septikämische Infektion zu bewirken. Die künstlich den virulenzgeschwächten Bakterien gebotene Möglichkeit, sich im Körper zu vermehren, bewirkt wieder eine Zunahme ihrer Virulenz, wie das parenterale Infektionsverfahren ja auch absichtlich zur künstlichen Steigerung der Virulenz praktisch verwendet wird. Es erklären sich aber auch hierdurch septikämische Infektionen von Schlachttieren, die im Anschluß an Wundverletzungen, Geburten, Nabelvenenentzündung usw. zustande kommen, und bei denen die vielleicht virulenzgeschwächt gewesenen Bakterien eine Virulenzstärkung im kreisenden Blute wiederfanden, die schließlich hinreichend wurde, um durch den Genuß des infizierten Fleisches eine Fleischvergiftung beim Menschen erzeugen zu können. In St. Johann sehen wir die folgenschwere Infektion im Anschluß an die Blasenruptur als innere Körperwunde, in Kochel im Anschluß an die Geburt zustande kommen, während bei den übrigen Tieren beider Ställe, für die aller Wahrscheinlichkeit nach die alimentäre Infektionsmöglichkeit mit den gleichen Bakterien bestand, entweder keine, oder keine mit klinischen Erscheinungen einhergehende Infektion einsetzte. — Auch das Zusammenlaufen der Viruspest mit septikämischen Paratyphusinfektionen kann dadurch erklärt werden, daß die im Schweinedarm häufig anzutreffenden, virulenzgeschwächten Paratyphusbakterien von den durch die Viruspest erzeugten Hämorrhagien und den durch Schleimhautnekrosen entstandenen Wundflächen der Darmschleimhaut aus die Möglichkeit

zum wirkungsvollen Eindringen in das Körperinnere finden. Ebenso werden andere, die Widerstandsfähigkeit der Darmschleimhaut beeinflussende Momente das Eindringen virulenzgeschwächter Paratyphus- und Enteritisbakterien in den Körper begünstigen können. So bewirkt, wie die Versuche von Zwick und Weichel zeigen, die unzweckmäßige Fleischfütterung, insbesondere die Fütterung von Pökelfleisch, an chronisch mit virulenzgeschwächten Paratyphusbakterien verseuchte Mäuse bei diesen eine septikämische Infektion, die von Mühlens, Dahm und Fürst und anderen Autoren dahin gedeutet wurde, daß die Keime entweder aus den verfütterten Fleischproben stammten, oder daß die Mäuse überhaupt ungeeignet zum Fleischfütterungsversuch seien. Ich habe diese Frage an anderer Stelle eingehend besprochen. — Schließlich ist in diesem Zusammenhange darauf hinzuweisen, daß die Paratyphus- und insbesondere die Enteritisbakterien das möglichst schnelle Zustandekommen septikämischer Blutinfektionen dadurch bewirken können, daß der das Zustandekommen der septikämischen Infektion begünstigende Reizzustand der Darmschleimhaut durch selbstgebildete, Enteritis erzeugende Gifte bewirkt wird. Auf diese Weise erklärt sich das außerordentlich schnelle Entstehen septikämischer Infektionen in Fütterungsversuchen, falls neben der infizierenden Wirkungskomponente auch die giftbildende Wirkungskomponente in Tätigkeit tritt, wie dies in den Fütterungsversuchen mit dem Fleisch des St. Johanner Ochsen zum Ausdruck kommt.

Die Tabellen zeigen weiterhin aber auch, weshalb die Gefahr der Entstehung von Fleischvergiftungen bei einer Infektion von Schlachttieren mit virulenzgeschwächten Paratyphus- und Enteritisbakterien eine wesentlich geringere ist, sofern Fleisch und Organe dieser Tiere konsumiert werden. In diesen Fällen liegt keine Blutinfektion und demzufolge auch keine Infektion der Muskulatur vor. Der Genuß der Organe vollzieht sich in der Regel erst nach einer mit Erhitzung verbunden gewesenen Verarbeitung der Organe. Die virulenzgeschwächten Bakterien dieser tierischen Organe werden daher beim Menschen entweder keine oder nur eine dem Virulenzgrad entsprechende, verringerte pathogene Wirkung haben.

Tabelle XVI.

Bacillus paratyphi B, Stamm Kochel, 14 Tage alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	6 Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	12 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	24 „	—	—	+	—	—	+	—	—	—	+	—	—	
4	36 „	—	—	—	—	+	+	+	+	—	+	—	—	
5	2 Tage	—	—	+	+	+	+	+	—	—	+	—	—	
6	3 „	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	—	—	
7	4 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
8	5 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
9	6 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
10	7 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	krank
11	8 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
12	8 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

Der in Tab. XVI mit dem Paratyphusstamm der Kocheler Fleischvergiftung angestellte Serienfütterungsversuch an weiße Mäuse zeigt, daß der Virulenzgrad des Stammes hinreichend ist, um am 4. Tage nach erfolgter Aufnahme der Keime eine Blutinfektion zu bewirken, die bei den Mäusen am 8. Tage den Tod zur Folge hat. Die geringere Virulenz der Keime im Mäusefütterungsversuch mit dem Fleische der notgeschlachteten Kuh und des notgeschlachteten Kalbes erklärt sich, in Uebereinstimmung mit dem Züchtungsergebnis aus dem Fleische der Tiere, dahin, daß bei den beiden notgeschlachteten Tieren die Blutinfektion noch nicht bis zur Ueberschwemmung der Muskulatur mit Fleischvergiftungsbakterien vorgeschritten war. Sowohl bei der Kuh, wie bei dem Kalbe dürfte eine starke Allgemeininfektion der Muskulatur der beiden Tiere deshalb nicht zustande gekommen sein, weil der Virulenzgrad der Infektionserreger etwas geschwächt war. Die stärkere Wirkung der in Tab. XVI zum Ausdruck kommenden alimentären Infektion des gleichen Erregers ist darauf zurückzuführen, daß hier, neben dem gleichen Virulenzgrad der Bakterien, die Menge der alimentär aufgenommenen Bakterien eine größere, als in den Fleischfütterungsversuchen, war. Der Kocheler Stamm zeigt aber auch hier nicht den Höchstgrad der Virulenz von Paratyphusbakterien, da am 4., 5. und 6. Tage nach erfolgter Aufnahme der Keime bei 3 Tieren zwar eine Blut- und selbst Muskelinfektion nachweisbar ist, die Tiere hierbei aber noch gesund erscheinen. Eine Weiterverfolgung der Virulenzabnahme dieses Stammes bei exparasitärer Aufbewahrung in Rinderserum war, infolge der durch den Krieg bedingten Zeitumstände, nicht möglich. Die Virulenzabnahme bis zum Grade der Avirulenz zeigt die Tabelle XVII bei dem Paratyphusstamm der Breslauer Fleischvergiftung.

Tabelle XVII.*
Bacillus paratyphus B, Stamm Breslau, 17 Jahre alt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	3 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4	5 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
5	7 „	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	
6	8 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
7	9 „	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
8	10 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	+	—	—	Alle Tiere bleib. ständ. munter
9	12 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
10	13 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	

Bei dem 17 Jahre alten Breslauer Stamm sehen wir keine Infektion der Mesenteriallymphknoten mehr zustande kommen, weil die von der Darmschleimhaut lymphatisch resorbierten Keime in den Lymphfollikeln der Darmschleimhaut bereits festgehalten werden (siehe Tab. XI). Dementsprechend sehen wir hier auch, ähnlich wie in Tab. XII, keine lymphogene Infektion der Milz und Leber mehr erfolgen, weil der Virulenzgrad der Bakterien so gering geworden ist, daß er zu einem Vortreiben der

Infektion bis zu den Mesenteriallymphknoten nicht mehr ausreicht. Die Infektion der Hals-, Achsel- und Kniefaltenlymphknoten scheint dann nicht von der Schleimhaut des Darmkanals, sondern von jener des oberen Verdauungstraktus auf rein lymphogenem Wege zu erfolgen. Daß bei den Infektionen in diesem Virulenzgrad die Blutwelle bei der Keimverschleppung ausscheidet, zeigt insbesondere Tab. XI.

Ein Serienfütterungsversuch mit Paratyphus- bzw. Suipestifer-Stamm der Oberurseler Fleischvergiftung konnte von mir, infolge militärischer Betätigung, nicht durchgeführt werden. Nach Mitteilungen Dr. Pohles töteten die 3 Jahre lang in Schweineserum eingetrocknet gewesenen Paratyphusbakterien weiße Mäuse bei Verfütterung von Bouillonkultur in 4—5 Tagen. Hieraus und aus dem Umstande, daß diese Paratyphusbakterien, die auch eine Infektion bei den Menschen verursachten, ständige Parasiten viruspestkranker Schweine waren, kann der Rückschluß auf einen hohen Virulenzgrad des Oberurseler Stammes gezogen werden. Ein mit dem Stamme angestellter Serienfütterungsversuch würde in tabellarischer Form vermutlich in ähnlicher Weise zum Ausdruck kommen wie der Versuch in Tab. XXIV.

Das Abfallen des Virulenzgrades bei einem vom Schweine stammenden, gleichfalls hochvirulent gewesenen Paratyphusstamm veranschaulicht Tab. XVIII.

Tabelle XVIII*.

Bacillus paratyphi B vom Schwein; ca. 2 Jahre alter, zeitweilig parasitär gezüchteter Laboratoriumsstamm. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	
3	4 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	
4	5 „	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	
5	6 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
6	7 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
7	8 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	hämorrh. Pneumon.
8	9 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	
9	10 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
10	11 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	pneumon. Herde
11	12 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	„ „
12	13 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	„ „
13	14 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	„ „
14	15 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	„ „
15	16 „	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	„ „
16	11 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
17	11 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	„
18	12 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	„

Der in Tab. XVIII verwendete Paratyphusstamm wurde 1908 aus Organen eines Schweines gezüchtet, die zur Untersuchung auf das Vorliegen von Schweineseuche, bzw. Schweinepest eingeschickt worden waren. Nach dem Stande unseres heutigen Wissens und in Anbetracht der gegeben gewesenen hämorrhagischen Veränderungen an den Nieren handelte es sich auch in diesem Falle um eine Mischinfektion von Virus-

pest und Paratyphus. Dieser damals als vom Paratyphus different gehaltene Suipestifer-Stamm zeichnete sich durch eine anfänglich sehr hohe Virulenz aus, die sich auch bei kultureller Weiterzüchtung auffallend lange erhielt. Bei einer gelegentlichen Mäusepassage des Stammes im Jahre 1909 fielen in den Lungen der verendeten Mäuse kleine, speckig-pneumonische Herde auf, die sich als besonders stark mit Paratyphusbakterien infiziert erwiesen. Dieser Umstand gab die Veranlassung, den Stamm in einem Serienversuch bei weißen Mäusen eingehender zu prüfen. Vergleichsweise prüften wir dann noch 2 weitere Suipestifer-Stämme, die uns damals vom Kaiserlichen Gesundheitsamt zur Verfügung gestellt worden waren. Das Ergebnis dieser beiden Serienfütterungsversuche ist in den Tab. XIX und XX wiedergegeben.

Tabelle XIX*.

Bacillus paratyphi B vom Schwein; exparasitäres Alter unbekannt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	
3	3 „	—	—	+	—	+	+	+	—	—	—	—	—	
4	4 „	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	
5	6 „	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	—	—	
6	7 „	—	—	+	+	+	—	+	+	—	+	—	—	
7	12 „	—	—	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	
8	20 „	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	
9	34 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
10	21 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot; pneum. Herde

Tabelle XX*.

Bacillus paratyphi B vom Schwein; exparasitäres Alter unbekannt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	3 „	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	
4	4 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
5	6 „	—	—	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	
6	7 „	—	—	+	+	—	—	—	+	—	—	—	—	
7	12 „	—	—	+	+	+	—	—	+	—	—	—	—	
8	21 „	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—	
9	22 „	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
10	30 „	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Ueber das exparasitäre Alter der beiden Stämme des Kaiserlichen Gesundheitsamtes war uns nichts bekannt. Aus den Tab. XVIII, XIX und XX läßt sich aber bezüglich des zur Zeit der Versuchsanstellung

vorhanden gewesenen Virulenzgrades der 3 vom Schweine stammenden Paratyphusstämme erkennen, daß der in Tab. XVIII verwendete Stamm im Virulenzgrad an erster Stelle steht. Die pneumonischen Herde dürften ebenso wie die miliaren Organnekrosen bei paratyphusinfizierten Kälbern, als durch einen mittelgradigen Virulenzgrad bedingt aufzufassen sein. Dem entspricht in Tab. XVIII ja auch der häufige Befund der Paratyphusbakterien im Blut, ohne die bei vollvirulenten Bakterien regelmäßig zu beobachtende, alsbald mit letalem Ende ausgehende Septikämie, die hier nur bei 3 Tieren am 11. und 12. Tage in Erscheinung tritt. Der Virulenzgrad des Paratyphusstammes der Tab. XIX erweist sich gegenüber dem der Tab. XVIII als noch stärker gesunken, und weiterhin ist der Paratyphusstamm der Tab. XX befundgemäß hinsichtlich seines Virulenzvermögens dahin zu beurteilen, daß es sich hierbei um einen avirulenten Stamm handelt, der entweder aus Schweinekot stammt oder lange Zeit in exparasitärer Form weitergezüchtet worden ist. Mit dieser Darstellung übereinstimmende Befunde haben auch Uhlenhuth und seine Mitarbeiter bei Infektionsversuchen mit dem Bacillus suipestifer an Schweinen gehabt. Uhlenhuth und Händel sagen, daß es Suipestifer-Stämme gibt, welche bei jedem Infektionsmodus avirulent waren; andererseits hätten sie aber auch Stämme beobachtet, welche sich schon in kleinen Dosen ($^1/_4$ Oese bei intravenöser Infektion) als hochvirulent erwiesen. Die mit hochvirulenten Kulturen geimpften Schweine verenden dann in der Regel zwischen dem 7. und 18. Tag. Mit diesen hochvirulenten Kulturen sind nach ihren Angaben auch durch Fütterung septikämische oder chronisch verlaufende Infektionen zu bewirken.

Für die vom Menschen stammenden Paratyphusbakterien ist ein ähnliches Verhalten bei Prüfung ihrer Virulenz an weißen Mäusen bekannt. Viele der Stuhlstämme erweisen sich im Fütterungsversuch als schwach oder gar nicht virulent, und nur verhältnismäßig selten werden Stämme gefunden, die sich als stark virulent für Mäuse im Fütterungsversuch erweisen. So zeigen die Tab. XXI und XXII, daß sowohl der

Tabelle XXI*.

Bacillus paratyphi B vom Mensch; frischer Stuhlstamm. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	
3	3 „	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	
4	5 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
5	7 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
6	8 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
7	9 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
8	11 „	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	
9	12 „	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	
10	14 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
11	20 „	—	—	+	+	+	+	+	—	—	+	—	—	
12	30 „	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
13	40 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle XXII*.

Bacillus paratyphi B vom Mensch; exparasitäres Alter unbekannt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
3	4 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
4	5 „	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	
5	6 „	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	
6	7 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
7	8 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
8	9 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
9	10 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
10	12 „	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	

Virulenzgrad des frischen Stuhlstammes — den M. Zingle, im Hinblick auf die Frischzüchtung, seinerzeit noch als „virulenten“ Paratyphus B-Stamm bezeichnete — als auch der Virulenzgrad des alten Laboratoriumsstammes sehr gering ist. Die Herkunft solcher beim Menschen im Stuhl gefundener, schwach virulenter Paratyphusbakterien dürfte in der Regel als nicht aus Fleisch vom Tier stammend zu betrachten sein. Der schwache Virulenzgrad solcher Bakterien würde bei den gegen die Paratyphusinfektion stärker als der Mensch widerstandsfähigen älteren Tieren keine tiefgreifende Infektion bewirken. Infolgedessen würde der Genuß des Fleisches dieser Tiere auch nicht auf den Menschen infizierend wirken. Für die Infektion mit schwach virulenten oder avirulenten Paratyphuskeimen kommt für Mensch und Tier als Infektionsquelle in erster Linie die Aufnahme solcher Keime aus der Außenwelt mit Nahrung und Getränk in Frage. Erst nach erfolgter Virulenzsteigerung im Tierkörper entsteht die Gefahr einer direkten Wechselwirkung vom infizierten Tier zum Menschen.

Das nicht seltene Auffinden von Paratyphusbakterien in der Außenwelt hat Uhlenhuth und seine Mitarbeiter veranlaßt, das Vorkommen der Paratyphusbakterien als „ubiquitär“ anzusprechen. Ich erinnere an das fast maßlose Aussäen von Paratyphus- und Enteritisbakterien in die Außenwelt zum Zwecke der Mäuse- und Rattenbekämpfung. Daß hiermit die Infektionsgefahr für Tier und Mensch gesteigert wird, darf auf Grund der vorstehenden Darlegungen über die Bipathogenität der Paratyphus B-Bakterien für Mensch und Tier als feststehend angenommen werden. Zur Bekämpfung der Paratyphus- und Enteritisinfektionen bei Mensch und Tier wird daher der Verseuchung der Außenwelt mit diesen Bakterien in geeigneter Weise Einhalt geboten werden müssen. Vermutlich ist auch das vermehrte Auftreten des durch Paratyphusbakterien bedingten seuchenhaften Abortus der Stuten mit dieser massenhaften Aussaat von Paratyphusbakterien in die Außenwelt in Zusammenhang zu bringen, da sich gerade Pferde als stark empfänglich für virulente „Mäusetyphusbakterien“ erweisen. Für den Bacillus typhi murium liegen ja auch reichliche Beobachtungen dahingehend vor, daß dieselben bei verringertem Viru-

lenzgrad den Menschen mehr in Form des mild verlaufenden Paratyphus, bei sehr hohem Virulenzgrad dagegen mehr in Form des ausgesprochenen Bildes der Fleischvergiftung erkranken lassen. — Die beiden Tab. XXIII und XXIV bringen dieses, vom zeitweilig gegebenen Virulenzgrad abhängige Verhalten des „Mäusetyphusbazillus" im Tierkörper zum Ausdruck.

Tabelle XXIII*.

Bacillus paratyphi B von der Maus, Originalstamm des Bacillus typhi murium (Loeffler); exparasitäres Alter unbekannt. Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	4 „	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	
4	5 „	—	—	+	—	—	+	+	+	—	—	—	—	
5	6 „	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—	—	
6	7 „	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	
7	8 „	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	
8	9 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	
9	10 „	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	
10	18 „	—	—	+	—	+	+	+	+	—	—	—	—	
11	16 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

Tabelle XXIV.

Bacillus paratyphi B von der Maus, parasitärer Stamm, Originalstamm des Bacillus typhi murium (Loeffler). Alimentäre Infektion.

Lfd. No. der untersuchten Tiere	Zeit der Untersuchung nach der Infektion	Muskel	Blut	Lymphknoten				Milz	Leber	Galle	Lunge	Niere	Harn	Bemerkungen
				Hals	Achsel	Kniefalte	Darm							
1	1 Tag	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—	
2	2 Tage	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	—	—	
3	3 „	—	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	—	
4	4 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	krank
5	5 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	krank
6	6 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot
7	7 „	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	tot

Aus Tab. XXIII ist der durch exparasitäre Züchtung verringerte Virulenzgrad des Loefflerschen Originalstammes zu erkennen, dessen Verwendung in diesem Virulenzgrad zur Mäusebekämpfung kein sehr günstiges Resultat zeitigen würde. Die Virulenz des gleichen Stammes wurde durch fortlaufende Tierpassagen dann so gesteigert, daß der Virulenzgrad tabellarisch in Form der Tab. XXIV zum Ausdruck gelangt. Mit der Erkennung, daß der Bacillus typhi murium in gleicher Weise für Maus und Mensch pathogen sein kann, wie der Paratyphus B-Bazillus für Mensch und Maus sich als pathogen erweist, sehen wir dann aber auch aus den Tab. XXIII und XXIV, daß die Aufnahme dieses Paratyphusstammes seitens des Menschen bei dem in Tab. XXIV

vorhandenen Virulenzgrad eine stärkere Erkrankung bewirken wird, als bei dem in Tab. XXIII zum Ausdruck kommenden Virulenzgrad.

In der Variabilität der Virulenz habe ich auch die Erklärung für die von einer Reihe von Autoren beobachteten, eigentümlichen Wachstumsformen der Paratyphus- und Enteritiskolonien gefunden, deren richtiger Deutung bislang R. Müller insofern am nächsten gekommen ist, als er angibt, daß diese Wachstumsformen der Kolonien nur bei typhusartig verlaufenden Fällen und bei akuten Fleischvergiftungsfällen zu beobachten sind. Es handelt sich hierbei um das Wachstum von Paratyphus- und Enteritiskolonien in Form eines Siegelabdruckes mit eingesunkenem Zentrum und später auftretender Granulation der Oberfläche. v. Drigalsky wollte hierin ein typisches Merkmal für Menschenparatyphusbazillen erblicken. Schon Gärtner sagt von dem Frankenhausener, vom Tier stammenden Bazillus, daß die Oberflächenkolonien auffällig grob gekörnt seien, so daß sie mit Kolonien von dicken Kokken oder kleinen Hefen verwechselt werden können. Nach Zeh zeigen die den infektiösen Abortus der Stuten hervorrufenden Paratyphusbazillenkolonien auf Agar innerhalb von 14 Tagen deutliche, konzentrische Ringbildung mit später auftretender Granulation der Oberfläche. Auch der vom Ochsen stammende Enteritisbazillus der St. Johanner Fleischvergiftung zeigte ursprünglich diese Wachstumserscheinungen. Bei dünner Aussaat auf Agarplatten waren die 24-stündigen Kolonien schon verhältnismäßig groß. Wurden die Platten bei Zimmertemperatur belassen, so wuchsen sich die Kolonien unter Aufwerfung eines Randwalles bis zur Größe von Einpfennigstücken und darüber aus, wobei innerhalb des Walles eine flachhimbeerartige Granulierung zutage trat. Schon nach mehrwöchiger kultureller Weiterzüchtung verlor sich diese Wachstumsform der Kolonien, bis dieselben schließlich in der gleichen Weise, wie der alte Frankenhausener Stamm und die Mehrzahl der Laboratoriumsstämme wuchsen. Auch der vom Schwein stammende Paratyphusstamm, der zu dem Versuch der Tab. XVIII benützt worden ist, zeigte ursprünglich dieses Verhalten, das mit sinkender Virulenz mehr und mehr verloren ging. Die Kolonien der Paratyphus B- und Enteritisbakterien mutieren ihre Form in Abhängigkeit des ihnen innewohnenden Virulenzvermögens. Die Siegelabdruckform mit granulierter Oberfläche ist das Erkennungszeichen für das den Bakterien innewohnende hohe Virulenzvermögen; deshalb sind diese Wachstumsformen hauptsächlich bei typhusartig verlaufenden Paratyphusfällen und in Fällen akuter Fleischvergiftungen, also in schwer verlaufenden Fällen, zu finden, während die „saprophytären" und wenig virulenten Bakterien, die im Wachstum auf der Platte mit den Laboratoriumsstämmen übereinstimmen, auch leichter verlaufende Infektionen bewirken. Diese Stämme zeigen dann, je nach dem Virulenzgrad, gewisse Wachstumsunterschiede der Kolonien, wie sie Baerthlein beschrieben hat und wie man sie beobachten kann, wenn man die Virulenz durch Tierpassagen zu steigern versucht. — Die Vollvirulenz der Enteritis- und Paratyphus B-Bakterien kommt aber auch morphologisch zum Ausdruck. Gegenüber den Bakterien der Laboratoriumsstämme sind die hochpathogenen größer, kräftiger und schlanker in der Einzelform entwickelt. Das Einzelstäbchen ist dann selten kleiner, als 1,5 μ in Länge und meist 4- bis 5mal länger, als breit. Diploverbände sind häufig, und daneben treten lange Kettenformen auf, die bei älteren Stämmen gänzlich ver-

mißt werden. Auch die Bewegung der Einzelstäbchen ist außergewöhnlich lebhaft, vorwärts schießend, die der Diploverbände häufig windmühlenflügelartig. Die Fäden ziehen schlangenartig über das ganze Gesichtsfeld. Mit Abnahme der Virulenz werden die Einzelstäbchen wesentlich kleiner, kümmerlicher und in der Fortbewegung weniger lebhaft; kurzum, man sieht, daß Degeneration in der Entwickelung und Virulenzabnahme miteinander einhergehen. Das saprophytäre Wachstum führt zur Virulenzabnahme, das parasitäre Wachstum zur Virulenzzunahme der Enteritis- und Paratyphus B-Bakterien.

Auf die gefundenen Verschiedenheiten des biochemischen und serobiologischen Verhaltens menschlicher und tierischer Paratyphusstämme soll hier nicht eingegangen werden. Ich möchte nur, im Hinblick darauf, daß einzelne Autoren hierin Möglichkeiten für den Ausbau einer Trennung in menschen- und tierpathogene Stämme sehen, betonen, daß eine solche Trennung nur unter der Vorraussetzung eines konstanten biochemischen und serobiologischen Verhaltens für jeden Stamm möglich ist. Das ist aber, wie die Arbeiten von Uhlenhuth und seiner Mitarbeiter, Sobernheim und Seligmann, Stromberg u. a. zeigen, keineswegs der Fall. Gerade die Bakterien der Paratyphusgruppe zeigen eine große Variabilität ihrer biologischen Eigenschaften, die, meinen Erfahrungen nach, vom Virulenzgrade abhängig ist. Deshalb werden auch fernerhin alle Trennungsversuche in menschen- und tierpathogene Stämme, die sich auf quantitativer und qualitativer Verschiedenheit im biologischen Verhalten aufbauen, erfolglos verlaufen und nur immer wieder zu der den Tatsachen entsprechenden Schlußfolgerung führen, daß es keine konstanten kulturellen, biochemischen und serologischen Unterschiede zwischen tier- und menschenpathogenen Paratyphusbakterien gibt.

Wiewohl gerade Uhlenhuth und seine Mitarbeiter immer wieder auf die enge Zusammengehörigkeit der bei Mensch und Tier gefundenen Paratyphusbakterien hingewiesen haben, wird die Identitätsfrage von ihnen doch noch ausweichend beantwortet. Uhlenhuth und Hübener sagen, daß die bei Mensch und Tieren gefundenen Paratyphusbakterien nicht als gleichwertige Krankheitserreger anzusprechen sind, daß vielmehr in der für die einzelnen Tiergattungen gegebenen „spezifischen“ Pathogenität noch ein unterscheidendes Kriterium zu erblicken sei. Die ausgesprochen tierpathogenen Bakterien der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe seien nicht gleichzeitig pathogen für den Menschen, wenn man nur die Einschränkung mache, daß sie unter Umständen hochpathogene Eigenschaften für den Menschen erwerben können. — Demgegenüber sei ich darauf hinweisen, daß das Verhalten der Paratyphus- und Gärtner-Bakterien, für gewisse Tierarten eine stärkere, aber keineswegs spezifische Pathogenität zu zeigen, nicht geeignet ist, die Identitätsfrage der bei Mensch und Tier gefundenen Stämme in Abrede zu stellen. Alle anderen pathogenen Bakterien verhalten sich für Mensch und Tier ähnlich verschieden, wie die Paratyphusbakterien, ohne daß deshalb hier die Frage der Identität in Zweifel gezogen wird. Ich erwähne nach dieser Hinsicht nur die Verschiedenartigkeit der Pathogenität des Milzbrandbazillus beim Menschen, Rind, Schwein, Pferd, Schaf und Geflügel, ohne daß von besonderen tier- und menschenpathogenen Milzbrandbazillen gesprochen wird. Hier sehen wir

in der vermehrten Virulenz des Milzbrandbazillus für Rinder und in der verminderten Virulenz des gleichen Stammes für den Menschen, das Schwein und Geflügel etwas uns durchaus selbstverständlich Erscheinendes. Aehnlich verhält es sich mit der Pathogenität des Schweinerotlaufbazillus für Mensch und Schwein. Auch bei diesen und anderen Bakterien beobachten wir wie bei den Paratyphusbakterien nicht nur die Verschiedenartigkeit der Virulenz bei den verschiedenen Arten, sondern auch wieder eine Verschiedenheit des pathogenetischen Vermögens des Infektionserregers in der gleichen Art. Der Ratinbazillus ist durchaus nicht als „spezifisch" pathogen für „Ratten" anzusprechen, sondern dieser aus der Blase eines mit dem Gärtner-Bazillus infiziert gewesenen Kindes stammende und mit einem neuen Namen belegte Gärtner-Bazillus hat durch Rattenpassagen eine für Ratten vermehrte Pathogenität erlangt, die sich für den Menschen, im Falle der Versuchsmöglichkeit am Menschen, wahrscheinlich in ähnlicher Weise hätte steigern lassen wie für die Ratten. — Wir beobachten vom Standpunkte der Krankheitslehre aus immer nur das Schwinden der Virulenz, z. B. in den Fällen von Fleischvergiftung, von der Vollvirulenz für Mensch und Tier beginnend, bis zur Avirulenz. Dagegen bleibt uns die Beobachtung der Virulenzsteigerung unter natürlichen Verhältnissen verborgen, bis z. B. der erfolgte Eintritt eines hohen Virulenzgrades bei den Paratyphusbakterien in der Form der Fleischvergiftung für Mensch und Tier offenkundig wird.

Wir müssen demnach sagen: Die mit den **menschlichen** Paratyphusstämmen kulturell und serologisch übereinstimmenden **tierischen** Paratyphusstämme sind vom phylogenetischen und pathogenetischen Standpunkte aus als **identisch** anzusehen. Für die Schwere der Paratyphusinfektion bei Mensch und Tier ist der Virulenzgrad ausschlaggebend. Dieser schwankt zwischen avirulent und vollvirulent dergestalt, daß mit Zunahme des Virulenzgrades Fleisch und Organe infizierter Schlachttiere eine immer gefährlichere Infektionsquelle für den Menschen werden. Diese von den Schlachttieren ausgehende Infektionsquelle für den Menschen auszuschalten, ist Aufgabe der Fleischbeschau.

VII.

Mit der Erkennung der Bedeutung des Virulenzgrades für die Bipathogenität der Paratyphus- und Enteritisbakterien bei Menschen und Tieren ist der bakteriologischen Fleischbeschau ihre eigentliche Aufgabe vorgezeichnet. Es ist nicht Aufgabe der bakteriologischen Fleischuntersuchung, Unterscheidungsmerkmale zwischen als tierpathogen oder menschenpathogen angesprochenen Paratyphusbakterien zu suchen, sondern die bakteriologische Fleischbeschau hat, im Hinblick auf die Bedeutung des paratyphusinfizierten Schlachttieres als Infektionsquelle für den Menschen, den Nachweis der Unschädlichkeit der Schlachttiere für den Menschen zu erbringen. Dies ist indessen nicht die ausschließliche Aufgabe der bakteriologischen Fleischbeschau. Allgemein ausgedrückt, ist die bakteriologische Fleischbeschau das diagnostische Hilfsmittel, dessen der Tierarzt bedarf, um bei der Zulassung eines

nicht einwandfreien Schlachttieres zum Konsum für den Menschen differentialdiagnostisch zwischen Septikämie und Saprämie entscheiden zu können. Ich knüpfe hiermit an meine im Abschnitt II gemachten Darlegungen wieder an: Bevor die Frage über den wirklichen Zusammenhang von Tierkrankheiten mit der Fleischvergiftung des Menschen geklärt werden konnte, mußte die Tatsache erkannt werden, daß das, was die Fleischbeschau, der Bollingerschen These gemäß, mit der Entstehungsmöglichkeit für Fleischvergiftungen in Zusammenhang brachte, keine eigentliche Beziehung zur Fleischvergiftung hatte, weil es sich hierbei in der Regel um Saprämien, nicht aber um Septikämien handelte. Da die durch Paratyphus- und Enteritisbakterien bedingten septikämischen Infektionen mit Sicherheit nur durch bakteriologische Untersuchung ermittelt werden können, ging die von mir vertretene Anschauung dahin, daß die bakteriologische Fleischbeschau erst dann zweckdienlich geworden ist, wenn wir wissen, welche Organe wir zu prüfen haben, um ein sicheres Urteil dahin fällen zu können, daß keine Infektion vorliegt, oder falls eine solche mit Paratyphusbakterien vorliegt, wie dieselbe vom Standpunkte der Variabilität der Virulenz zu beurteilen ist. Ich habe mich schon in früheren Arbeiten eingehender hierüber geäußert und wiederhole deshalb hier nur kurz, daß die Untersuchung eines Stückes Muskulatur, Milz, Leber und einiger Muskellymphknoten (Bug- und Kniefaltenlymphknoten) sowie eines Darmlymphknotens die Möglichkeit gewährt, die Frage der Zulassung eines verdächtig erscheinenden Tierkörpers zum menschlichen Konsum in zuverlässiger Weise bezüglich der Abwesenheit oder Anwesenheit von Paratyphusbakterien zu beantworten. Gleichzeitig hat die bakteriologische Untersuchung die Frage mitzuentscheiden, ob im Falle der Abwesenheit einer septikämischen Infektion eine saprämische Infektion oder saprämische Folgezustände an den Organen und insbesondere an der Muskulatur vorliegen. In welcher Weise diese für die Zulassung und Nichtzulassung eines Tierkörpers zum menschlichen Konsum wichtige Frage zweckentsprechend mitzubeantworten ist, soll in einer besonderen Abhandlung dargelegt werden.

Die von v. Ostertag befürwortete Auswahl von Organproben, die von der Untersuchung eines Leberstückes Abstand nimmt und dafür die Einsendung einer nicht angeschnittenen Niere vorschreibt, ist, wie die Tabellen im Abschnitt VI zeigen, für den Nachweis von Fleischvergiftungsbakterien nicht zweckdienlich. Die Niere ist reines Eliminationsorgan und wird von Fleischvergiftungsbakterien erst befallen, wenn eine wirksame Blutinfektion zustande gekommen ist. Dann sind aber die Fleischvergiftungsbakterien längst in allen anderen Organen nachweisbar. Für den Nachweis der rein septikämischen Infektion würde ja eigentlich die Untersuchung der Muskulatur allein genügen. Die weiteren von mir vorgeschlagenen Organproben sollten dazu dienen, das An- oder Abklingen der Infektion im Tierkörper mitbeurteilen zu können. Hierzu ist aber die Niere nicht besonders brauchbar. Wohl ist aber die Leber dasjenige Organ, in dem sich Fleischvergiftungsbakterien am häufigsten nachweisen lassen, selbst dann, wenn den infizierenden Bakterien keine besondere Virulenz zukommt. Die Außerachtlassung der Leber bei der bakteriologischen Fleischprüfung würde dazu führen, insbesondere bei Kälbern und Schweinen, paratyphusinfizierte Organe zu übersehen. Denn die Häufigkeit des Vorkommens von Para-

typhusbakterien in den Eingeweidewürsten hängt ja sicherlich mit dem häufigen Vorkommen der Paratyphusbakterien in den Eingeweiden der Schlachttiere zusammen. Der Einwand, daß durch das Anschneiden von Milz und Leber irreführende Ergebnisse (postmortale Infektion mit Paratyphusbakterien) hervorgerufen werden könnten, läßt sich, wenn man mit dieser sehr fraglichen Möglichkeit rechnen will, für alle Organe, insbesondere auch für die Muskulatur, erheben. Bei den Untersuchungen an Schlachthöfen wird die Untersuchung der Leber stets einen zutreffenden Einblick in den zur Zeit der Materialentnahme gegebenen Infektionszustand dieses Organes gewähren. Bei eingesandten Organproben ist mit einer gewissen Keimvermehrung während der Versandzeit zu rechnen, die aber für die Beurteilung des Vorliegens saprämischer Infektionen keineswegs unangenehm ist, weil sie in diesen Fällen die zutreffende Beurteilung erleichtert. Daß eine Außeninfektion der Organe beim Versand soviel wie möglich zu vermeiden ist, ist selbstverständlich. Nach meinen Erfahrungenhat sich hierbei das Einschlagen der spiritus- oder alkoholfeuchten Organe in alkoholfeuchte Tücher und Papier am besten bewährt.

Die von mir bei den ersten klärenden Versuchen über die Beziehung der Fleischvergiftung zu der Notschlachtung angewandte „Kleieverpackung" hat in der Literatur ein ihr nicht gebührendes Interesse gefunden. Um seiner These von der vermuteten Bedeutung der Außeninfektion des Fleisches mit Paratyphusbakterien bei den Notschlachtungen Eingang zu verschaffen, wollte Conradi in der Kleieverpackung kein geeignetes Mittel für die von mir gemachten Darlegungen sehen, daß der sogenannte „septische" Beschaubefund durch saprämische Infektionen bedingt ist. Ich habe die von mir aus rein praktischen Gründen angewandte Kleieverpackung nur im Hinblick auf die Richtigkeit dieser von mir gemachten Erkenntnis verteidigt, und fernerhin gezeigt, daß sie auch eine vielleicht einmal gegebene Außeninfektion mit Paratyphusbakterien erkennen läßt, habe aber auch damals betont, daß andere zweckdienlichere Verpackungsweisen hätten angegeben werden können. Die Kleieverpackung ist also keineswegs „gerühmt", wie Hübener bemerkt, und hat auch für mich nur noch historisches Interesse, wie wohl ich mit ihrer Hilfe, was auch Hübener übersieht, das bis dahin unverständlich gewesene Wesen des „septischen" Beschaubefundes habe klarlegen können. Diese Erkenntnis bildet aber die Grundlage, von der aus das ganze Problem der Fleischvergiftung in klärender Weise hat in Angriff genommen werden können.

Die Art und Weise der Untersuchung der Fleisch- und Organproben auf das Vorliegen von Paratyphusinfektionen bedarf an dieser Stelle keiner besonderen Erwähnung mehr. Mit der Erkennung der Zusammengehörigkeit der Paratyphusbakterien in stammesgeschlechtlicher Hinsicht sind aber auch paratyphusinfizierte Schlachttiere in dementsprechender Form fleischbeschaulich zu beurteilen.

Vom Standpunkte der Variabilität der Virulenz der Paratyphusbakterien ist diese, für Bekämpfung und Verhütung des Paratyphus des Menschen wichtige Frage in folgender Weise zu regeln:

„Untauglich", im Sinne des Fleischbeschaugesetzes, ist der ganze Tierkörper beim Vorliegen einer Paratyphuseptikämie, unbeschadet der Tiergattung.

„Bedingt tauglich" durch Kochen oder Dämpfen ist das Fleisch solcher Schlachttiere, bei denen sich die Muskulatur als solche frei von Paratyphusbakterien erweist, sofern diese Bakterien sich in den Eingeweiden oder intermuskulären Lymphknoten oder dem Knochenmark in mäßiger Menge nachweisen lassen. Die Eingeweide derartiger Tiere sind als untauglich zum Genuß für den Menschen zu behandeln.

Wenn wir aus der Variabilität der Virulenz heraus die stammes-

geschlechtliche Einheitlichkeit der bei Mensch und Tieren anzutreffenden Paratyphusbakterien erkannt haben, dann muß diese Erkenntnis auch in der bakteriologischen Bezeichnung dieser Bakterien ihren Ausdruck finden. Wir werden deshalb gut daran tun, biologisch und pathogenetisch gleiche Bakterienarten nicht mehr mit den verschiedensten Namen, wie Hogcholerabazillus, Suipestifer-Bazillus, Mäusetyphusbazillus, Psittakosebazillus und anderen Namen mehr, zu bezeichnen. Mit Rücksicht auf die Bedeutung der ganzen Frage für den Menschen kommt als einheitliche Bezeichnung dieser Bakterien nur die als Paratyphusbazillen in Frage. Wenn wir aber den Paratyphusbazillus als einen von Tier zu Mensch und Mensch zu Tier übertragbaren Infektionserreger erkannt haben, dann müssen wir auch die durch Paratyphusbazillen erzeugten Krankheitszustände bei den Tieren, analog den gleichen Krankheitszuständen beim Menschen, als „Paratyphus“ bezeichnen. Der Paratyphus als gleichwertiger Krankheitsbegriff für gleichartige Infektionen bei Mensch und Tier hat auch beim Tier seine volle Berechtigung, weil auch hier diese Infektion unter typhusähnlichen Erscheinungen verlaufen kann. Der Umstand, daß die intravitale Paratyphusdiagnose bei den Tieren auf gewisse Schwierigkeiten stößt, kann nicht dafür geltend gemacht werden, daß der Paratyphusbegriff für das Tier keine praktische Bedeutung habe. Auch die Paratyphusdiagnose beim Menschen stößt vielfach auf die gleichen Schwierigkeiten, wie beim Tier, die dann nur auf bakteriologisch-serologischem Wege zu beheben sind. Nur durch die Einführung des Paratyphusbegriffes bei den Tieren vermögen wir, das so verworren erscheinende Gebiet in einfacher Weise zu klären, das von der eiterigen und jauchigen Blutvergiftung zur Fleischvergiftung, von der Hogcholera über die Viruspest zur Fleischvergiftung, vom Mäusetyphus zur Fleischvergiftung, von der Papageienenteritis zur Psittakose und von der Fleischvergiftung und Psittakose wieder zum Paratyphus des Menschen führt. — Drücken wir dann die Lösung des Paratyphusproblems in der Formel aus: Variabilität der Virulenz und Zunahme der Pathogenität für Mensch und Tier mit steigender Virulenz, so haben wir hiermit auch eine Erklärung für jene Fälle gefunden, in denen keine direkten Wechselbeziehungen zwischen Mensch und Tier bestehen. Darüber kann ja auch kein Zweifel bestehen, daß das häufige Vorkommen von Paratyphusbakterien in der Außenwelt in saprophytärer Form wieder die gemeinsame Infektionsquelle für Mensch und Tier bildet, wie auch, daß der gleiche Infektionerreger bei Mensch oder Tier nur künstlich verschiedenartig im Namen durch verschiedene Benennungen geworden ist. Aus dieser Erkenntnis vom Hogcholerabazillus bis zum Paratyphusbazillus haben sich alle biologisch künstlich entstandenen Artbegriffe für einen und denselben Infektionserreger entwickelt. Diese Erkenntnis über den wirklichen Zusammenhang des Paratyphus der Tiere mit dem Paratyphus des Menschen und umgekehrt bildet aber auch die Grundlage, von der aus die Bekämpfung des Paratyphus als eine die Human- und Veterinärmedizin gleich interessierende Aufgabe auf dem Gebiet der öffentlichen Gesundheitspflege in wirksamerer Weise, als bisher, in Angriff genommen werden kann. Mit der Verwertung dieser Erkenntnis wird dann auch die Erreichung des Zieles näher gerückt, das Bollinger im Auge hatte, als er, unter Betonung der Notwendigkeit einer auf Grund wissenschaftlicher Erkenntnis ge-

regelten Fleischbeschau, darauf hinwies, daß gewisse, unter typhusähnlichen Erscheinungen verlaufende Krankheiten beim Menschen als selbständige und vom Typhus abdominalis abzutrennende Krankheiten aufzufassen sind, und daß diese Krankheiten durch den Genuß des Fleisches kranker Tiere hervorgerufen sind. Diese Krankheit der Tiere besteht nicht in der „Septikämie und Pyämie“ der Tiere, sondern in einer spezifischen, vom Tier auf den Menschen übertragbaren Infektion, die auch beim Tier, wie beim Menschen, als „Paratyphus“ zu bezeichnen ist.

Literatur.

Achard et Bensaude, Infections paratyphoidiques. (Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris. T. 13. 1896. p. 820.)
Babes, Die Fleischvergiftungen und ihre Beziehungen zu den infektiösen Krankheiten der Tiere und Menschen. (Romania med. 1905. No. 18.)
Baerthlein, Ueber Mutationserscheinungen bei Bakterien. (Arb. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 40.)
Bahr, Räbiger u Grosso, Vergleichende Untersuchungen über den Bacillus paratyphosus B, den Bacillus enteritidis Gärtner und den Ratinbazillus. (Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere. Bd. 5. 1909. S. 295.)
Bambauer, Paratyphusseptikämie beim Rinde. (Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1910. S. 748.)
Basenau, Ueber eine im Fleisch gefundene infektiöse Bakterie. (Arch. f. Hyg. Bd. 20. 1894.)
Bernhardt, Beitrag zur Frage der Fleischvergiftungserreger; Paratyphus B-Bazillen vom Typus Voldagsen als Erreger menschlicher Fleischvergiftungen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 73. 1912. S. 65.)
Bollinger, Ueber Fleischvergiftung, intestinale Sepsis und Abdominaltyphus. (Vorträge in d. Sitzung. d. Aerztl. Ver. München. 1880.)
Breckle, Beitrag zur Fleischvergiftung, bedingt durch den Bacillus enteritidis Gärtner. (Münch. med. Wochenschr. Bd. 57. 1910. No. 23.)
Brummund, Ueber eine Fleischvergiftungsepidemie. (Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1909.)
Conradi, Zur Pathogenese der Fleischvergiftungen. (Zeitschr. f. Fleischhyg. Bd. 20. 1909. S. 105.)
Dammann u. Stedefeder, Untersuchungen über Schweinepest. (Arch. f. wiss. Tierheilk. Bd. 36. 1910. S. 432.)
Drewes, Zur Aetiologie des Paratyphus B. (Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1908. No. 9.)
Edelmann, Lehrbuch der Fleischhygiene. 1914.
van Ermengem, Die pathogenen Bakterien der Fleischvergiftungen. (Handb. d. pathog. Mikroorg. Bd. 2. 1903.)
Fainschmidt, Beitrag zur Klinik der Vergiftungen mit Fleischgift. (Münch. med. Wochenschr. 1907.)
Fauß, Ueber die Dauer der Ausscheidung von Bakterien bei Mastitis acuta parenchymatosa usw. [Inaug.-Diss.] Bern 1909.
Fleischhänderl, Mitteilungen über einige Krankheitsfälle, hervorgerufen durch Mäusetyphusbazillen. (Münch. med. Wochenschr. 1908.)
Fischer, B., Zur Aetiologie der sog. Fleischvergiftungen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. S. 445.)
Fokker u. Philipse, Eine Fleischvergiftung durch den Bacillus enteritidis. (Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1904.)
Fraenkel u. Much, Ueber experimentelle Cholecystitis. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 69. 1911. S. 342.)
Fromme, Ueber eine Fleischvergiftung durch Paratyphusbazillen. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 43. 1907. S. 775.)
Gärtner, Ueber die Fleischvergiftung in Frankenhausen a. K. und den Erreger derselben. (Bresl. ärztl. Zeitschr. 1888.)
Gilbert et Fournier, Bac. psittacosis. (Bull. de l'Acad. de méd. 1896.)
Glage, Angewandte Bakteriologie für Tierärzte. 1913.
Glaesser, Die Krankheiten des Schweines. 1912.
Goebel, Une épidémie d'intoxication alimentaire. (Ann. d'hyg. publ. et de méd. légale. 1907.)

Grabert, Zur Herkunft des Bac. suipestifer. (Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere. Bd. 3.)
Händel u. Gildemeister, Ueber die Beziehungen des Bacillus Voldagsen zur Schweinepest. (Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1912. S. 625.)
Handson and Williams, Account of an epidemy of enteritis caused by the „Liverpool-Virus“ rat poison. (Brit. med. Journ. 1908.)
Hofmann, Zur Kenntnis der Wirkung der Paratyphustoxine. [Diss.] Heidelberg 1912.
Holst, Bakteriologische Untersuchungen über die Massenvergiftung in der Irrenanstalt Gaustadt im Jahre 1891. (Norsk Mag. f. Laegevidensk. 1894. No. 9. Ref. Baumgartens Jahresber. Bd. 10. 1894. S. 326.)
Hübener, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen. 1910.
—, Fleischvergiftungen und Paratyphusbazillen. (Deutsch. med. Wochenschr. 1910.) Siehe auch Uhlenhuth u. Hübener.
Hübschmann, Die pathologische Anatomie und Pathogenese der gastrointestinalen Paratyphuserkrankungen. (Beitr. z. path. Anat. Bd. 56. 1913. S. 514.)
Ickert, Ueber eine Fleischvergiftungsepidemie durch Bazillen der Gärtner-Gruppe. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 77. 1915. S. 142.)
Ilgner, Die Fleischvergiftungen im Mai 1912 in den Landkreisen Marienburg und Elbing. (Zeitschr. f. Fleischhyg. Bd. 23. 1913. S. 362.)
Joest, Die Beziehungen des Schweinepesterregers zu anderen Bakterien mit besonderer Berücksichtigung der Fleischvergifter. (Zeitschr. f. Fleischhyg. 1905. No. 10.)
—, Vergleichende Untersuchungen über die durch Bakterien der Gärtner-Gruppe in der Leber des Kalbes und die durch Typhusbazillen in der Leber des Menschen bedingten Pseudotuberkel. (Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haust. Bd. 15. 1914. S. 307.)
Kaensche, Zur Kenntnis der Krankheitserreger bei Fleischvergiftungen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. S. 53.)
—, Zur Breslauer Fleischvergiftung. (Zeitschr. f. Fleischhyg. 1894.)
König, Zur Frage der Fleischvergiftung durch den Bacillus paratyphi B. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 50. 1909. S. 129.)
Kurth, Eine typhusähnliche, durch einen bisher nicht beschriebenen Bazillus bedingte Erkrankung. (Deutsch. med. Wochenschr. 1901. No. 30/31.)
Kutscher u. Meinicke, Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-, Enteritis- und Mäusetyphusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 52. 1906. S. 301.)
Langer, H., Zur Genese von Paratyphus B-Infektionen. (Hyg. Rundsch. Bd. 24. No. 8.)
Langer, R., Untersuchungen über einen mit Knötchenbildung einhergehenden Prozeß in der Leber des Kalbes und dessen Erreger. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47. 1904. S. 353.)
Langkau, Bac. paratyph. B, Bac. suipestifer und Bac. enteritidis im Vergleich zu den Erregern der Kälberruhr. [Diss.] Leipzig 1909.
Ledschbor, Der Paratyphus B bei geschlachteten Kälbern mit miliaren Organnekrosen. [Vet.-med. Diss.] Bern 1909.
Leistikow, Eine Fleischvergiftung in Rätzlingen. (Zeitschr. f. Fleischhyg. 1908.)
Meyer, L., Ueber Außeninfektion des Fleisches. (Zeitschr. f. Fleischhyg. Bd. 20. H. 4.)
Meyer, G., Ueber die Verschleppung typhöser Krankheiten durch Kranke und die Pathogenese des Loefflerschen Mäusetyphusbazillus für Menschen. (Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 47.)
Müller, M., Ueber das Wesen des sogen. „septischen“ Beschaubefundes bei den Schlachttieren, seine Beziehung zur Entstehung der Fleischvergiftung, sowie über die Methodik der bakteriologischen Fleischbeschau. (Zeitschr. f. Fleischhyg. Bd. 20. 1910. H. 5.)
—, Ueber die Notwendigkeit und Durchführbarkeit der bakteriologischen Fleischbeschau. (Ebenda. H. 10.)
—, Ueber die Beziehungen der Notschlachtungen zu den Fleischvergiftungen und das Wesen des sogen. „septischen“ Beschaubefundes. (Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haust. Bd. 8. 1910. S. 237.)
—, Die Bedeutung der bakteriologischen Fleischuntersuchung bei der Differentialdiagnose zwischen Septikämie und Saprämie. (Berl. tierärztl. Wochenschr. 1911. No. 18.)
—, Der Nachweis von Fleischvergiftungsbakterien in Fleisch und Organen von Schlachttieren auf Grund systematischer Untersuchungen über den Verlauf und den Mechanismus der Infektion des Tierkörpers mit Bakterien der Enteritis- und Paratyphusgruppe sowie des Typhus; zugleich ein Beitrag zum Infektions- und Virulenzproblem der Bakterien auf experimenteller Basis. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 62. 1912. S. 335.)

Müller, M., „Fleischvergiftung“ und „Nahrungsmittelvergiftung“ in ihrer Beziehung zur „intravitalen“ und „postmortalen“ Infektion des Fleisches der Schlachttiere. (Ebenda. Bd. 66. 1912. S. 222.)

—, Die eitrige und jauchige Blutvergiftung. (Zeitschr. f. Fleischhyg. Bd. 24. 1914. H. 16.)

—, Ueber den Wert und Zweck des Mäusefütterungsversuches bei der Fleischuntersuchung und die Art und Weise der Ausführung desselben. (Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haust. Bd. 17. 1914. S. 115.)

—, Die Analyse des Septikämiebegriffes mit besonderer Berücksichtigung der fleischhygienischen Septikämiediagnose. (Münch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 66. 1915. No. 19.)

Müller, R., Kulturunterschiede bei Paratyphus und Enteritisbakterien. (Deutsch. med. Wochenschr. 1910. S. 2387.)

Noak u. Höcke, Paratyphusbazillen als Erreger multipler Milznekrose beim Kalbe. (Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 16. 1912. S. 215.)

de Nobèle, Le sérodiagnostic dans les affections gastrointestinales d'origine alimentaire. (Ann. Soc. méd. Gand. 1901.)

Nocard, Le bacille de la psittacose. (Publ. d. cons. d'hyg. 1893.)

v. Ostertag, Handbuch der Fleischbeschau. 1913.

—, Was bedeutet der Befund eines Bakteriums mit den Eigenschaften des Bacillus paratyphi B im Fleisch? (Zeitschr. f. Fleischhyg. Bd. 19. H. 3.)

Pfeiler u. Engelhardt, Die Fleischvergiftung in Bobrau im Juli 1913 nebst Bemerkungen über die Feststellungen von fleischvergiftenden Bakterien und ihre Bezeichnung. (Mitt. Inst. f. Landw. Bromberg. Bd. 6. 1914. S. 244.)

Pitt, Der Bacillus nodulifaciens bovis Langer, ein Vertreter der Enteritis-II-(Gärtner-)Gruppe. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 49. 1909. S. 593.)

Poels en Dhont, Fleischvergifting te Rotterdam. 1893. II. Raport.

Pottevin, Contribution à la bactériologie des gastro-entéritis infectieuses. (Ann. Past. T. 19. 1905. p. 426.)

Rimpau, Die Fleischvergiftungsepidemie in St. Johann. (Klin. Jahrb. Bd. 22. 1910. S. 499.)

—, Der Paratyphus in der organisierten Typhusbekämpfung. (Arb. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 41.)

Reinhardt u. Seibold, Ueber den Wert der verschiedenen Untersuchungsmethoden septikämieverdächtigen Fleisches. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 66. 1912. S. 59.)

Rommeler, Zur Theorie und Praxis der bakteriologischen Fleischbeschau. (Zeitschr. f. Fleischhyg. Bd. 20. No. 4.)

Salmon and Smith, Investigations of infectious animal diseases. (Bur. of animal industr. 1889 u. 1890.)

Savage and Gunson, An outbreak of poisoning from infected brawn. (Journ. of Hyg. Vol. 8. 1908. p. 601.)

Schmitt, F., Zur Aetiologie des seuchenhaften Kälbersterbens. (Deutsch. tierärztl. Wochenschr. Bd. 16. 1908. S. 673.)

—, Der Bacillus paratyphosus B als Krankheitserreger bei Kälbern. (Ebenda. S. 685.)

Schottmüller, Ueber eine das Bild des Typhus bildende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen. (Deutsch. med. Wochenschr. 1900. S. 511.)

Shibayama, Ueber Pathogenität des Mäusetyphusbazillus für Menschen. (Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 979.)

Silberschmidt, Ueber eine Fleischvergiftung. (Korr.-Bl. f. Schweiz. Aerzte. 1896. No. 8.)

Sobernheim u. Seligmann, Beiträge zur Biologie der Enteritisbakterien. (Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 6. 1910. S. 401.)

Stromberg, Zur Frage über die Umwandlung wichtiger biologischer Eigenschaften bei Bakterien der Enteritisgruppe. (Centralbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. Bd. 55. 1911. S. 401.)

Tiberti, Bakteriologische Untersuchungen über eine Fleischvergiftungsepidemie. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 60. 1908. S. 41.)

Titze u. Weichel, Untersuchungen über die Kälberruhr. (Arb. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 33. 1909.)

Trautmann, Der Bazillus der Düsseldorfer Fleischvergiftung und die verwandten Bakterien der Paratyphusgruppe. (Zeitsch. f. Hyg. Bd. 45. 1903. S. 139.)

Trommsdorff, Ueber Pathogenität des Loefflerschen Mäusebazillus beim Menschen. (Münch. med. Wochenschr. 1903.)

Uhlenhuth, Zur Kenntnis der gastrointestinalen Fleischvergiftungen und der biologischen Eigenschaften ihrer Erreger. (Gedenkschr. f. v. Leuthold. I. 1906.)

Uhlenhuth u. Händel, Schweinepest und Schweineseuche. (Handb. d. path. Mikroorg. 2. Aufl. Bd. 6. S. 325.)
— u. Hübener, Infektiöse Darmbakterien der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe einschl. Immunität. (Handb. d. path. Mikroorg. 2. Aufl. Bd. 3.)
—, Hübener, Xylander u. Bohtz, Weitere Untersuchungen über das Wesen und die Bekämpfung der Schweinepest mit besonderer Berücksichtigung der Bakteriologie der Hogcholera-(Paratyphus B-)Gruppe sowie ihres Vorkommens in der Außenwelt. (Arb. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 30. 1909. S. 217.)
Weber u. Haendel, Paratyphus und paratyphusähnliche Bakterien mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verbreitung in der Außenwelt und ihrer Beziehung zu Mensch und Tier. (Berl. klin. Wochenschr. Bd. 49. 1912. S. 2205.)
Wladimiroff u. Kamensky, Versuche an Haustieren mit den rattentötenden Bakterien Neumanns (Ratin). (Berl. tierärztl. Wochenschr. 1907. No. 2.)
Zahn, Ueber das Agglutinationsvermögen des normalen Blutserums der Schlachttiere auf die Typhaceengruppe. [Vet.-med. Diss.] Zürich 1910.
Zeh, Zum infektiösen Abortus der Stuten in Deutschland. (Berl. tierärztl. Wochenschrift 1915. S. 313.)
Zingle, Systematische experimentelle Untersuchungen über den Verlauf der alimentären Infektion durch Bakterien der Fleischvergiftungsgruppe. [Vet.-med. Diss.] Leipzig 1911.
Zwick u. Weichel, Bakteriologische Untersuchungen über die Erreger der Mastitis acuta des Rindes mit besonderer Berücksichtigung der Beteiligung von sogen. Fleischvergiftungserregern an der Entstehung der Krankheit. (Arb. Kais. Gesundheitsamt. Bd. 34. 1910. S. 391.)
— — Zur Frage des Vorkommens von sogen. Fleischvergiftungserregern in Pökelfleischwaren. (Ebenda. Bd. 33. 1910. S. 250.) (G. C.)

Die keimtötende Wirksamkeit des Wassers und wässeriger Lösungen auf Rotlaufbazillen.

[Aus dem Bakteriologischen und Seruminstitut Landsberg a. W. (Direktor: Dr. O. Schreiber].)

Von Dr. **W. Stickdorn**, Technischem Leiter des Instituts.

Bei den zahlreichen, zur Auswertung der Rotlaufsera im Institut vorgenommenen Prüfungen wurde wiederholt die Beobachtung gemacht, daß von den beiden mit 0,01 ccm Rotlaufkultur behandelten Kontrollmäusen die zu Beginn der Kulturimpfung infizierte Maus erheblich früher starb, als die zweite, die erst zum Schluß der Prüfung dieselbe Dosis erhalten hatte. Dieser Uebelstand trat besonders dann hervor, wenn zur Prüfung die für Rotlauf weniger empfängliche weiße Maus benutzt wurde, und zwar um so deutlicher, je mehr Reihen gleichzeitig zur Prüfung angesetzt wurden. Starb z. B. die 1. Kontrollmaus $3^1/_4$ Tag nach der Infektion, so verendete die 2. erst nach $5^1/_2$ Tagen; in einem anderen Falle gingen die Mäuse mit $2^3/_4$ und $4^1/_2$ Tagen ein. Da auch ein Vergleich größerer, mit Serum und Kultur geimpfter Mäusereihen häufig ergab, daß der Schutzwert der zuletzt geprüften Sera scheinbar ein höherer war, als der zuerst verwendeten, lag die Vermutung nahe, daß eine Abschwächung der Prüfungskultur während der Dauer größerer Versuche die Regel sei. Um eine Bestätigung dieser Annahme zu erhalten und um zu ermitteln, ob diese Abschwächung auf eine Verminde-

rung der Keimzahl, oder eine Herabsetzung der Virulenz zurückzuführen sei, wurde folgender Versuch angestellt:

1 ccm einer gut gewachsenen Rotlauf-Bouillonkultur (Stamm 86) wurde mit 29 ccm 0,6-proz. steriler Kochsalzlösung gut durchgeschüttelt und davon 0,3 ccm (= 0,01 ccm reiner Kultur) einer weißen Maus von 15 g Gewicht intraabdominal eingespritzt. Gleichzeitig wurde eine Platinöse der Verdünnung 1 : 30 im Kondenswasser eines Schrägagarröhrchens gut verteilt und dieses über den Agar laufen gelassen. Darauf blieb die Verdünnung 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur und dem Licht ausgesetzt stehen, wonach wiederum eine 15 g schwere weiße Maus mit derselben Dosis wie die erste infiziert und nochmals ein Agaraufstrich, wie 1 Stunde vorher, gemacht wurde. Ein 3. Agarröhrchen wurde nach 24 Stunden angelegt. Das Ergebnis war, daß die mit der frischen Kulturverdünnung geimpfte Maus nach 2 Tagen, die mit der 1 Stunde stehen gelassenen jedoch erst nach $3^1/_2$ Tagen starb. Uebereinstimmend zeigte das zuerst angelegte Agarröhrchen nach 2 Tagen zahlreiche, dicht aneinander gelagerte Kolonien, das 2. dagegen nur vereinzelte, während das 3. Röhrchen steril blieb. Da eine Wiederholung dieses Versuches dasselbe Ergebnis hatte, auch wenn die benutzte Kulturverdünnung vor Licht geschützt aufbewahrt wurde, so ergab sich, daß als wahrscheinliche Ursache für die Verminderung der Keimzahl nur die zur Verdünnung benutzte Kochsalzlösung in Frage kommen konnte. Es wurde daher eine Versuchsreihe angesetzt, in der zur Kulturverdünnung außer der benutzten 0,6-proz. Kochsalzlösung solche von 0,85, 0,4, 0,2 und 0,1 Proz. NaCl, ferner destilliertes Wasser und Leitungswasser verwandt wurden. Es ergab sich in allen Fällen die im 1. Versuch beobachtete Verminderung der Keimzahl in den 1 Stunde nach der Herstellung der Kulturverdünnung und später angelegten Röhrchen; allein wenn Leitungswasser benutzt wurde, blieb die Keimzahl auf der anfänglichen Höhe. Es wurden daher 2 weiße Mäuse von gleichem Gewicht (15 g) mit einer Rotlaufkultur, die im Verhältnis 1 : 30 mit sterilisiertem Leitungswasser gemischt worden war, in einem Zwischenraum von 1 Stunde geimpft. Beide Tiere starben gleichzeitig nach $2^1/_2$ Tagen; bei einer Wiederholung des Versuches mit einer virulenteren Kultur starb sogar die 1. Maus nach 2, die 2. schon nach $1^3/_4$ Tagen. Die mit Kochsalzlösungen und destilliertem Wasser gemachten Erfahrungen trafen also für Leitungswasser nicht zu; dieses besaß die sonst ermittelte keimtötende Eigenschaft nicht.

Beobachtungen über die bakterizide Wirksamkeit von Kochsalzlösungen und destilliertem Wasser auf Cholerakeime sind schon 1898 von Ficker[1]) mitgeteilt worden, der auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse kommt, „daß die sogenannte physiologische Kochsalzlösung weit davon entfernt ist, ein für Cholerabazillen indifferentes Medium zu sein, und daß auch das destillierte Wasser eine hohe bakterizide Wirksamkeit besitzt“. Leitungswasser verhielt sich nach Fickers Untersuchungen Choleravibrionen gegenüber ähnlich, zumal, wenn es längere Zeit im Rohr gestanden hatte und nicht sterilisiert worden war. Der Forscher führt die genannten Erscheinungen auf die zuerst von Nägeli[2])

1) Ficker, Ueber Lebensdauer und Absterben von pathogenen Keimen. (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. S. 1.)

2) v. Nägeli, Ueber oligodynamische Erscheinungen in lebenden Zellen. (Neue Denkschr. d. Allgem. schweizer. Gesellsch. f. d. ges. Naturw. Bd. 33. 1893. Abt. 1.)

beobachtete und beschriebene „oligodynamische Wirkung“ allerkleinster, chemisch nicht mehr nachweisbarer, in Wasser gelöster Giftmengen (Silbernitrat, Sublimat) zurück, die sich auch dem benutzten Wasser durch Berührung mit Metallen mitteilte. Weiter kommen nach Ficker als Ursache die veränderten osmotischen Druckverhältnisse im Bakterienleib in Frage, denen die Zellmembran nicht Widerstand leisten könnte und die schließlich zu ihrer Sprengung führten.

Andererseits könnten aus der Wand der Glasgefäße verschiedene Substanzen in Lösung übergehen, die eine entschieden konservierende Wirkung entfalteten.

Diese Ergebnisse früherer Untersuchungen, die mit denen unserer einleitenden Vorversuche zum größten Teil übereinstimmten, regten dazu an, durch das Plattenverfahren zu prüfen, wie sich Rotlaufbazillen in verschiedenen Wässern und Kochsalzlösungen verhalten. Wenn dabei auch hauptsächlich das praktische Ziel im Auge behalten wurde, das den ersten Anstoß zur vorliegenden Arbeit gab, nämlich die mehr oder weniger große Eignung der gewöhnlich zur Rotlaufkulturverdünnung benutzten Mittel, so mußten sich andererseits auch für die allgemeine Biologie des Rotlaufbazillus wichtige Punkte ergeben.

Die nachstehenden Versuche wurden so ausgeführt, daß von einer gut gewachsenen Rotlaufbouillonkultur 1 ccm mit der entsprechenden Menge Wassers oder Kochsalzlösung verdünnt und gut durchgeschüttelt wurde. Von dieser Verdünnung wurde stets mit derselben Platinöse (2,5 mg Inhalt) die gleiche Menge in verflüssigten Agar gebracht und damit Platten gegossen. Die aufgegangenen Kolonien wurden nach 48 Stunden zum Teil felderweise mit der Lupe gezählt und die Gesamtmenge errechnet. Als Gefäße wurden Jenaer Glas und solche Flaschen benutzt, die schon jahrelang im Gebrauch waren, um durch ein Uebergehen von chemischen Stoffen aus der Glaswand in die Flüssigkeit bedingte Fehler möglichst auszuschalten.

Der erste Versuch sollte die Frage klären, wie die wohl am häufigsten zur Bakterienaufschwemmung benutzte physiologische Kochsalzlösung von 0,85 Proz., wie sie aus der Zellphysiologie übernommen worden ist und z. B. zur Aufschwemmung der roten Blutkörperchen bei der Ausführung der Komplementbindung benutzt werden muß, außerdem die früher viel angewandte 0,6-proz., weiter noch schwächere Kochsalzlösungen und schließlich reines, destilliertes Wasser auf die Rotlaufbazillen einwirken, wenn sie mit diesen in der im Institut am meisten angewandten Verdünnung 1:30 ein bis zwei Stunden in Berührung bleiben. Auch die Kochsalzlösung wurde mit frisch hergestelltem, sterilem, destilliertem Wasser bereitet und vor dem Gebrauch sterilisiert. Es wurden Platten angelegt 1) von der frischen Verdünnung, 2) nach 1-stündigem, 3) nach 2-stündigem Stehenlassen.

1. Versuch, Kultur 2 Tage alt, Stamm V.

Verdünnungsmittel 1:30	Keimzahl		
	1) frisch	2) nach 1 Std.	3) nach 2 Std.
a) 0,85-proz. Kochsalzlösung	2 000	300	0
b) 0,6 „ „	15 000	3000	1500
c) 0,4 „ „	12 000	700	200
d) 0,2 „ „	10 000	500	400
e) 0,1 „ „	12 000	1000	200
f) destilliertes Wasser	10 000	200	0

Die stärkste bakterizide Wirkung hatten also die 0,85-proz. Kochsalzlösung und destilliertes Wasser, in denen schon nach 2 Stunden sämtliche Rotlaufbazillen vernichtet bzw. um ihre Keimfähigkeit gebracht waren; doch auch in den übrigen Lösungen zeigte sich schon nach 1 Stunde eine erhebliche Abschwächung, die verhältnismäßig am geringsten in der 0,6-proz. Lösung auftritt, in der nach 2 Stunden noch 10 Proz. der ursprünglichen Keimzahl nachweisbar sind. Als indifferentes und zur Kulturverdünnung geeignetes Mittel kann jedoch auch diese nicht angesprochen werden.

Im nächsten Versuch wurden außer destilliertem Wasser und Kochsalzlösung geprüft: a) Bouillon, wie sie Ficker zur Kulturverdünnung empfiehlt, b) Leitungswasser nach längerem Laufenlassen, sterilisiert, c) sterilisiertes Flußwasser (Warthe).

2. Versuch, Kultur 1 Tag alt, Stamm V.

Verdünnungsmittel 1 : 30	Keimzahl				
	1) frisch	2) nach 1 Std.	3) nach 2 Std.	4) nach 4 Std.	5) nach 8 Std.
a) Bouillon	3000	4000	2000	2000	4000
b) Leitungswasser	3000	3000	3000	3000	4000
c) Flußwasser	4000	3000	3000	3000	3000
d) dest. Wasser	2000	500	500	300	10
e) 0,6-proz. Kochsalzlösung	1000	500	300	10	0

Es ergibt sich, daß die wieder deutlich nachweisbare keimtötende Wirkung des destillierten Wassers und der Kochsalzlösung der Bouillon, dem Leitungs- und Flußwasser nicht zukommt. Vielmehr zeigen diese Verdünnungsmittel nach 8 Stunden ungefähr noch dieselbe Keimzahl wie am Anfang des Versuches, wobei Schwankungen wohl auf die unvermeidlichen Fehlerquellen des Plattenverfahrens zurückzuführen sind, so z. B. das Herabgehen der Keimzahl in der Bouillon nach 2 und 4 Stunden.

3. Versuch, Kultur $2^1/_2$ Tage alt, Stamm V.

Verdünnungsmittel 1 : 30	Keimzahl				
	1) frisch	2) nach 1 Std.	3) nach 2 Std.	4) nach 4 Std.	5) nach 8 Std.
a) Bouillon	18 000	17 000	16 000	16 000	16 000
b) Leitungswasser	20 000	18 000	17 000	18 000	20 000
c) Flußwasser	17 000	17 000	17 000	15 000	15 000
d) dest. Wasser	12 000	10 000	4 000	3 000	0
e) 0,6-proz. Kochsalzlösung	10 000	6 000	4 000	20	0

4. Versuch, Kultur 8 Tage alt, Stamm V.

Verdünnungsmittel 1 : 30	Keimzahl				
	1) frisch	2) nach 1 Std.	3) nach 2 Std.	4) nach 4 Std.	5) nach 8 Std.
a) Bouillon	210	150	120	60	55
b) Leitungswasser	320	160	240	200	190
c) Flußwasser	820	860	890	380	320
d) dest. Wasser	180	110	15	11	0
e) 0,6-proz. Kochsalzlösung	80	22	7	5	0

Zur Feststellung, ob sich ältere Kulturen genau wie die vorher benutzte 24-stündige verhielten, wurde der Versuch wiederholt, und zwar mit demselben Stamm einmal nach $2^1/_2$-tägiger und einmal nach 8-tägiger Aufbewahrung der Kultur im Brutschrank.

Ein Vergleich der 3 letzten Tabellen ergibt, daß bei sonst gleichen Verhältnissen derselbe Rotlaufstamm nach 24-stündigem Wachstum noch nicht auf der Höhe seiner Entwickelung angekommen ist. Er hat in dieser Zeit etwa nur den 6. Teil der Keimzahl hervorgebracht, die er nach $2^1/_2$-tägigem Aufenthalt im Brutschrank aufweist. Dagegen führt 8-tägige Bebrütung zur Vernichtung (Autolyse) des allergrößten Teiles der Keime (durchschnittlich 98 Proz.). Der Rest von 2 Proz. stellt eine Auslese dar, die der Abtötung durch destilliertes Wasser und Kochsalzlösung ebenso lange widersteht, wie jüngere Kulturen, nämlich 4—8 Stunden. Nach dieser Zeit sind nur einmal (Versuch 2d) noch vereinzelte Keime nachweisbar. Auffällig ist im letzten Versuch einmal die verhältnismäßig hohe Keimzahl in Flußwasser gegenüber der in Bouillon, ferner der Umstand, daß sowohl in Bouillon wie in Fluß- und Leitungswasser, die sich doch sonst als indifferent erwiesen, eine Verminderung der Keimzahl auf 25—60 Proz. innerhalb 8 Stunden erfolgte. Auf die Ursachen dieser Schwankungen soll zum Schluß noch eingegangen werden.

In einem weiteren Versuch mit denselben Wässern und Lösungen wurde nicht die bisher benutzte Verdünnung 1:30 angewandt, sondern die auch bei Laboratoriumsversuchen zu Virulenzprüfungen häufig hergestellte Verdünnung 1:1000, um zu ermitteln, ob die stärkere Verdünnung dieselben oder andere Ergebnisse zur Folge haben würde.

5. Versuch, Kultur 2 Tage alt, Stamm 33.

Verdünnungsmittel 1 : 1000	Keimzahl				
	1) frisch	2) nach 1 Std.	3) nach 2 Std.	4) nach 4 Std.	5) nach 8 Std.
a) Bouillon	1900	1900	1400	1200	2000
b) Leitungswasser	2100	2300	2400	2200	1800
c) Flußwasser	1900	1500	1000	1900	1900
d) dest. Wasser	350	0	0	0	0
e) 0,6-proz. Kochsalzlösung	1700	1100	860	0	0

Die bakterizide Wirkung zeigt sich in der stärkeren Verdünnung in erhöhtem Maße. Sie tritt im destillierten Wasser sofort, wenn auch noch nicht vollständig, ein, was sich in der geringen Keimzahl der frischen Verdünnung kundgibt; nach 1 Stunde bereits sind jedoch alle Keime verschwunden. Auch die Kochsalzlösung hemmt die Entwickelungsfähigkeit des Rotlaufbazillus in der Verdünnung 1:1000 bereits nach 2—4 Stunden vollständig, also früher als in stärkeren Konzentrationen.

Um Klarheit darüber zu gewinnen, ob die in allen Versuchen regelmäßig nachgewiesene bakterizide Wirkung der Kochsalzlösung und des destillierten Wassers nur auf eine Hemmung und Aufhebung der Fortpflanzungsfähigkeit des Rotlaufbazillus auf künstlichen Nährböden beruht, oder ob gleichzeitig auch die spezifisch krankmachende Wirkung auf den Tierkörper zum Erlöschen gebracht wird, wurde ein Versuch an grauen Mäusen angestellt. Es wurden, wie bisher, mit denselben

Lösungsmitteln Verdünnungen 1 : 30 hergestellt und nach dem Anlegen einer jeden Platte mit derselben Lösung eine graue Maus subkutan mit 0,3 ccm (= 0,01 ccm der Reinkultur) infiziert. Diese Dosis entspricht der bei den Prüfungen des Rotlaufserums zur Infektion angewandten Kulturmenge.

6. Versuch, Kultur 1½ Tage alt, Stamm 33.

Verdünnungsmittel 1 : 30	1) frisch		2) nach ½ Std.		3) nach 1 Std.		4) nach 3 Std.		5) nach 8 Std.	
	Keimzahl	Maus tot	Keimzahl	Maus tot	Keimzahl	Maus tot	Keimzahl	Maus tot	Keimzahl	Maus tot
a) Bouillon	19 000	2½ Tg.	22 000	2 Tg.	16 000	2½ Tg.	18 000	2½ Tg.	17 000	3 Tg.
b) Leitungswasser	22 000	dgl.	24 000	2½ „	20 000	3 „	16 000	2½ „	17 000	3 „
c) Flußwasser	24 000	„	17 000	2½ „	19 000	3 „	18 000	2½ „	15 000	2½ „
d) dest. Wasser	20 000	„	9 000	3 „	9 000	4 „	10	5 „	0	gesund
e) 0,6-proz. Kochsalzlösung	22 000	„	9 000	2½ „	7 000	3 „	30	5 „	0	6 Tg.

Es ergibt sich ein weitgehender Parallelismus zwischen Keimzahl und Mäusepathogenität. Von kleinen, in individuellen Anlagen der Versuchstiere begründeten Schwankungen abgesehen läßt sich sagen, daß die Mäuse um so früher starben, je mehr Keime gezählt wurden, und daß die Mittel, die die Keimzahl auf der anfänglichen Höhe erhielten, auch die Mäusepathogenität nicht beeinflußten. Die wenigen, nach 3 Stunden im destillierten Wasser und in der Kochsalzlösung nachgewiesenen Keime scheinen durch Auslese nicht nur die entwickelungsfähigsten, sondern auch die für Mäuse virulentesten zu sein, da auch sie, trotz ihrer geringen Anzahl, imstande sind, Mäuse, wenn auch erst nach 5 Tagen, zu töten. Wie Reihe e zeigt, scheinen sogar vereinzelte Keime, trotz aufgehobener Entwickelungsfähigkeit auf der Platte, ihre Mäusepathogenität noch nicht verloren zu haben, da die betreffende Maus noch nach 6 Tagen einging. Es ist dabei allerdings zu berücksichtigen, daß die Keimzahl der Platte nicht mit der der Maus eingespritzten Bakterienzahl übereinstimmt, da die Platte nur mit 2,5 mg, die Maus mit 0,3 ccm der Verdünnung infiziert wurde.

Da aus allen früheren Versuchen die ziemlich gleichmäßig konservierende Wirkung von Bouillon, Leitungswasser und Flußwasser hervorging, wurde in den nächsten nur noch Leitungswasser benutzt, Bouillon und Flußwasser wurden fortgelassen. Es wurde ferner zu ermitteln versucht, ob die Bakterizidie der Kochsalzlösung allein darauf zurückzuführen ist, daß auch sie mit destilliertem Wasser hergestellt wurde. Aus diesem Grunde wurde nicht nur Leitungswasser, sondern 0,85-proz. Kochsalzlösung aus Leitungswasser benutzt. Zum Vergleich wurden Reihen mit destilliertem Wasser und 0,85-proz. Kochsalzlösung aus solchem angesetzt. Eine 5. Reihe sollte nachweisen, ob es möglich ist, wie dies Ficker für die Choleravibrionen angibt, durch Zusatz organischer Stoffe zum destillierten Wasser seine keimtötende Wirkung aufzuhalten. Zu diesem Zweck wurden einem Fläschchen mit destilliertem Wasser kleine Stücke sterilen Agars zugesetzt und danach die Kultur hinzugefügt. Die Versuche wurden auf längere Zeit — 2 Tage — ausgedehnt.

Der Versuch zeigt einen fast vollständig parallelen Verlauf der Reihen a und b einerseits und der Reihen c und d andererseits, woraus hervorgeht,

7. Versuch, Kultur 2 Tage alt, Stamm V, Peptonbouillon.

Verdünnungsmittel 1 : 30	Keimzahl				
	1) frisch	2) nach 3 Std.	3) nach 8 Std.	4) nach 24 Std.	5) nach 48 Std.
a) Leitungswasser ohne Zusatz	26 000	17 000	11 000	9000	1800
b) Leitungswasser mit 0,85-% NaCl	22 000	18 000	9 000	7500	2600
c) dest. Wasser ohne Zusatz	14 000	5 000	1 400	0	0
d) dest. Wasser mit 0,85-% NaCl	9 000	10 000	3 300	0	0
e) dest. Wasser mit Agarstückchen	15 000	13 000	1 500	0	0

daß es nicht die Kochsalzlösung an sich sein kann, die bakterizid wirkt, sondern allein das destillierte Wasser, das seine keimtötende Wirkung entfaltet, gleichgültig, ob mit oder ohne Kochsalzzusatz, während die konservierende Wirkung des Leitungswassers sich in gleicher Weise äußert sowohl mit wie ohne Kochsalz. Auffällig ist in diesem Versuch, daß auf der einen Seite sich die keimtötende Wirkung des destillierten Wassers erst später, als in den früheren Versuchen, bemerkbar macht, andererseits auch das Leitungswasser eine, wenn auch langsame, deutliche Abnahme der Keimzahl aufweist. Ob dabei der Peptonzusatz zur Bouillon von Einfluß war, läßt sich nur vermuten. Zu bemerken ist noch, daß die nach 24 und 48 Stunden angelegten Platten a und b nicht nur Kolonien von Rotlaufbazillen, sondern auch von Luft- und Wasserkeimen aufwiesen, während in den Reihen c, d und e diese, ebenso wie die Rotlaufkeime, fehlten. Es besteht daher die Möglichkeit, daß diese Begleitbakterien einen schädlichen Einfluß auf das Wachstum der Rotlaufbazillen ausübten.

Was den Zusatz der Agarstückchen zum destillierten Wasser anbetrifft, so läßt sich ein hemmender Einfluß derselben auf die Bakterizidie des destillierten Wassers nicht nachweisen. Vielmehr zeigen die Reihen c und d einen ziemlich übereinstimmenden Verlauf.

Wegen der verhältnismäßig späten Vernichtung der Keime in den destillierten Wässern und der sonst nicht beobachteten Keimabnahme in den Leitungswässern wurde der Versuch wiederholt, mit der Maßgabe, daß wieder Bouillon ohne Peptonzusatz verwandt und der Versuch nur auf 8 Stunden ausgedehnt wurde. Gleichzeitig wurden, wie im 6. Versuch, nach Anlegen jeder Platte graue Mäuse mit 1,0 ccm der Verdünnung 1 : 100 (= 0,01 ccm der Reinkultur) subkutan infiziert.

8. Versuch, Kultur $1^1/_2$ Tage alt, Stamm 33.

Verdünnungsmittel 1 : 100	1) frisch		2) nach 1 Std.		3) nach 3 Std.		4) nach 8 Std.	
	Keimzahl	Maus tot	Keimzahl	Maus tot	Keimzahl	Maus tot	Keimzahl	Maus tot
a) Leitungswasser ohne Zusatz	18 000	$2^1/_4$ Tg.	17 000	$2^1/_2$ Tg.	18 000	$2^1/_4$ Tg.	20 000	$2^1/_2$ Tg.
b) Leitungswasser mit 0,85 Proz. NaCl	19 000	3 „	7 000	3 „	12 000	3 „	5 000	$2^3/_4$ „
c) dest. Wasser ohne Zusatz	22 000	$2^1/_2$ „	14 000	3 „	10	4 „	0	$5^1/_2$ „
d) dest. Wasser mit 0,85 Proz. NaCl	18 000	2 „	16 000	$2^1/_2$ „	220	7 „	0	gesund

Es ergibt sich für Leitungswasser gute Konservierung der Keime; sowohl Keimzahl wie Mäusepathogenität erhalten sich bis zum Ende des Versuches auf gleicher Höhe. Auch in der physiologischen Kochsalzlösung aus Leitungswasser bleibt die Virulenz die gleiche, doch kommt es zu erheblichen Schwankungen in der Keimzahl, für die eine Erklärung nicht gegeben werden kann. Auf der anderen Seite zeigt destilliertes Wasser, sowohl ohne Zusatz wie mit Kochsalz, das Verschwinden der Keime innerhalb 3—8 Stunden. Doch geht im reinen destillierten Wasser die Abnahme der Keimzahl schneller vor sich, als die der krankmachenden Wirkung, während im destillierten Wasser mit Kochsalz das Verhältnis umgekehrt ist.

Nachdem so durch alle Versuche die keimtötende Wirkung des destillierten Wassers und der mit ihm hergestellten Lösungen erwiesen war, erübrigte es noch, auf die Ursachen dieser eigentümlichen Erscheinung näher einzugehen, die dem Fluß- und Leitungswasser nicht zukommt. Nach Ficker ist es einmal der Mangel an Nährstoffen, der den Bakterien das Weiterleben unmöglich macht. Ferner sollen die Veränderungen der osmotischen Druckverhältnisse, sowie Quellung des Bakterienleibes in Frage kommen. Es ist wohl anzunehmen, daß der Nährstoffmangel, das Fehlen bestimmter Salze neben dem allein nicht ausreichenden Kochsalz als Hauptursache in Frage kommt. Denn auch im Leitungswasser müßten die osmotischen Druckverhältnisse des Bakterienleibes Veränderungen erfahren, was jedoch nicht zutrifft. Eine einfache, qualitative chemische Untersuchung der zu obigen Versuchen benutzten Wässer hatte folgendes Ergebnis:

Chemische Untersuchung.

Wasserart	Chlor	Freie Kohlensäure	Salpetersäure	Schwefelsäure	Schwefelwasserstoff	Kalzium
dest. Wasser	—	+	—	—	—	—
Leitungswasser	+	+	+	—	—	—
Flußwasser	+	+	+	—	—	—

Während also Leitungs- und Flußwasser chlor- und salpetersaure Verbindungen enthalten, kommen diese dem destillierten Wasser nicht zu. Vielleicht sind es diese und ähnliche anorganischen und organischen Verbindungen, die als Nährstoffe für die Rotlaufbazillen in Betracht kommen.

Auf einen wichtigen Umstand weist Ficker noch hin, den Einfluß der Wandung von Glasgefäßen auf ihren keimhaltigen Inhalt, einmal im Sinne der oligodynamischen Wirkung (v. Nägeli), weiter auf Grund der Beobachtung, daß wässerige Lösungen aus der Glaswand alkalische Bestandteile aufnehmen können, so daß dadurch für Bakterien veränderte Verhältnisse geschaffen werden. Wenn auch diese Fehlerquelle in den obigen Versuchen im großen und ganzen auszuschließen ist, da sie sich bei den gleichzeitig geprüften Wässern gleichmäßig hätte zeigen müssen, während doch immer der Unterschied zwischen destilliertem Wasser einerseits und Fluß- und Leitungswasser andererseits klar zutage trat, so ist doch bei den öfters beobachteten Schwankungen in der Regelmäßigkeit der Versuchsreihen dieser Umstand wahrscheinlich mit in Rechnung zu stellen.

Daß gerade der Rotlaufbazillus für Schwankungen im Gehalt des Nährbodens an Alkali sehr empfindlich ist, konnte im Institut wiederholt beobachtet werden. Es wurde nämlich festgestellt, daß Rotlaufkulturröhrchen, die aus Kriegsrohmaterial hergestellt waren, schon nach kurzer Zeit keine lebenden Rotlaufkeime mehr enthielten, oder nur noch solche, die in ihrer Virulenz bedeutend abgeschwächt waren. Eine Prüfung des Alkaligehaltes dieser Röhrchen ergab einen sehr hohen Titer, so daß anzunehmen war, daß die Rotlaufbazillen durch den Alkaliüberschuß zugrunde gegangen waren.

Andererseits ist es bekannt, daß Rotlaufbazillen auf neutralem oder saurem Nährboden nicht gedeihen.

Um festzustellen, ob etwa ähnliche Verhältnisse bei der keimtötenden Wirkung des destillierten und bei der keimerhaltenden des Fluß- und Leitungswassers ursächlich in Frage kamen, wurden die genannten Wässer einer Titration ihres Alkaligehaltes mit $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure unterzogen, wobei als Indikator Kongorot benutzt wurde. Es mußten zur Neutralisierung verwandt werden:

a)	von destilliertem Wasser	0,5	Proz. Schwefelsäure
b)	„ 0,85-proz. Kochsalzlösung aus dest. Wasser	0,4	„ „
c)	„ Leitungswasser	1,7	„ „
d)	„ 0,85-proz. Kochsalzlösung aus Leitungswasser	2,2	„ „
e)	„ Flußwasser	1,9	„ „

Es ergibt sich ohne weiteres ein auffallender Unterschied im Alkaligehalt des destillierten Wassers und der mit ihm hergestellten Kochsalzlösung einerseits und der übrigen Wässer andererseits. Während in den ersteren der Alkalititer 0,4—0,5 beträgt, ist er bei den anderen bedeutend höher, nämlich durchschnittlich 2,0. Wir müssen daher annehmen, daß für die bakterizide Wirkung des destillierten Wassers und seiner Lösungen der zu niedrige Alkaligehalt verantwortlich zu machen ist, während dieser im Leitungs- und Flußwasser eine für die Entwickelung oder wenigstens Konservierung des Rotlaufbazillus geeignete Höhe hat. Die Verwendung von destilliertem Wasser oder von Kochsalzlösungen aus solchem zur Verdünnung oder Aufschwemmung von Rotlaufkulturen muß daher unbedingt zu groben Fehlern führen, die um so größer sein werden, je länger die Zeit ist, während welcher das Verdünnungsmittel auf die Bakterien einwirkt, je stärker die benutzte Verdünnung und je geringer der Alkaligehalt des destillierten Wassers ist. Dagegen sind neben Nährbouillon Leitungs- und Flußwasser mit ausreichendem Alkaligehalt geeignete Verdünnungsmittel. Auch die Erfahrungen der Seuchenlehre sprechen dafür, daß diese natürlichen Wässer die Rotlaufkeime am Leben erhalten und bei ihrer Uebertragung auf den Tierorganismus eine bedeutende Rolle spielen können.

Zusammenfassung.

1) Destilliertes Wasser hat wahrscheinlich infolge seines geringen Alkaligehaltes, ebenso wie alle damit hergestellten Kochsalzlösungen, eine starke keimtötende Wirkung auf Rotlaufbazillen.

2) Fluß- und Leitungswasser, sowie damit hergestellte Kochsalzlösungen bieten infolge ihres höheren Alkaligehaltes den Rotlaufbazillen bessere Lebensbedingungen; sie wirken keimerhaltend.

3) Das Alter der Rotlaufkultur ist zwar für die absolute Keimzahl von Bedeutung, insofern als 1-tägige und 8-tägige Kulturen eine niedrigere Keimzahl aufweisen als $2^1/_2$-tägige, doch gehen diese in destilliertem Wasser in derselben Zeit zugrunde wie jene.

4) In je stärkerer Verdünnung destilliertes Wasser auf Rotlaufkeime einwirkt, um so schneller gehen diese zugrunde.

5) Die keimtötende Wirkung des destillierten Wassers und die keimerhaltende des Fluß- und Leitungswassers läßt sich nicht nur durch das Plattenverfahren, sondern ebenso im Tierversuch nachweisen. (G. C.)

Beitrag zum Verhalten der Parasiten und der Blutzellen bei Malaria.

Von **C. S. Engel** (Berlin), im Felde,
Vorsteher der Bakteriologischen Untersuchungsstelle am Kriegslazarett 56.

Die Angaben über das Verhalten der Blutzellen bei der Malaria sind nicht einheitlich. Besonders sind es die Leukozyten, deren Zusammensetzung verschieden angegeben wird. 50 Malariafälle, von denen 45 aus Rußland, 4 aus Mazedonien und 1 mit Sicherheit aus dem Westen stammten, gaben Gelegenheit, Untersuchungen darüber anzustellen, ob die verschiedenen Entwickelungsstadien der Malaria auf die Zusammensetzung der im Blute zirkulierenden Zellen von Einfluß sind. Da bei einer Anzahl fieberhafter Krankheiten dem fortschreitenden Krankheitsverlauf eine typische Zusammensetzung der weißen Blutzellen parallel geht, eine Parallelität, die differentialdiagnostische und selbst prognostische Schlüsse aus dem Vorhandensein oder Fehlen bestimmter Zellformen gestattet, ist die Annahme berechtigt, daß gerade bei Malaria, bei welcher Schüttelfrost, Fieberanstieg und Schweißausbruch an bestimmte Entwickelungsphasen des Parasiten gebunden sind, den verschiedenen Reaktionen der Gesamtheit der Körperzellen auf den Reiz der Parasiten ein verschiedenes leukozytäres Blutbild entsprechen könnte. Und das um so mehr, als gerade die wichtigsten Blutbildungsorgane für die Leukozyten, Knochenmark und Milz, wie durch gelegentliche Sektionen festgestellt ist, durch reichliche Mengen von Pigment und Teilungsformen der Parasiten ihre besondere Beteiligung an dem Krankheitsprozeß zu erkennen geben.

Um möglichst einheitliche und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden sämtliche Blutabstriche in gleicher Weise nach May-Grünwald und Giemsa behandelt (3 Minuten Fixierung, 5 Minuten Wasserzusatz, $^1/_2$ Std. 5 Proz. Giemsa; zur Kontrolle andere Abstriche 1 Std. und 24 Std. Giemsa). Die verschiedenen Entwickelungsstadien des Malariaparasiten wurden unterschieden als I. Merozoit, II. kleiner Ring, III. großer Ring, IV. großer Parasit, V. unreife Teilungsform, VI. reife Teilungsform, VII. männlicher Gamet, VIII. weiblicher Gamet. Da die

infizierten roten Blutzellen sich nicht einheitlich verhielten, da ferner in Fällen von Makrozytenanämie hämoglobinreiche Rote ohne Abblassung parasitenhaltig angetroffen wurden, wurden innerhalb jedes Entwickelungsstadiums 4 weitere Rubriken eingerichtet, und zwar: a) Erythrozyten normal groß und nicht abgeblaßt, b) normal groß und abgeblaßt, c) vergrößert und nicht abgeblaßt, d) vergrößert und abgeblaßt. Auf diese Weise konnten die Blutbefunde leicht miteinander verglichen werden, indem z. B. die Formel 30 II a, 60 IV d, 6 VI d, 4 VIII d bedeutet, daß unter 100 infizierten roten Blutzellen 30 von normaler Größe und Färbung waren (a) und kleine Ringe enthielten (II), 60 vergrößerte und abgeblaßte Rote (d) große Parasiten (IV), 6 vergrößerte und abgeblaßte Rote (d) reife Teilungsformen (VI) und 4 Erythrozyten von derselben Beschaffenheit (d) weibliche Gameten beherbergten (VIII). Auch die Leukozyten wurden in die einzelnen bekannten Gruppen geteilt und darauf geachtet, ob zwischen Kernentwickelung und Granulation einerseits und Entwickelungsstadium der Parasiten andererseits Beziehungen bestehen.

Es wurde zweimal Tropica gefunden. Beide Fälle stammten aus Mazedonien. Ihre Diagnose wurde durch den Nachweis von Halbmonden, durch kleine Tropicaringe sowie durch das Verhalten der infizierten Roten — normales Hämoglobin, keine Vergrößerung der Erythrozyten, keine Tüpfelung — gesichert. Quartana wurde in keinem Falle festgestellt, doch fanden sich bei 2 Kranken mehrere schmalere und breitere, bandähnliche Formen, die wegen der Abblassung und Vergrößerung der Blutkörperchen und der vorhandenen Tüpfelung nicht als Quartana angesprochen werden konnten.

Auch in einigen anderen Beziehungen wurden bei der systematischen Durchmusterung der Präparate an den Tertianaparasiten Abweichungen von dem gewöhnlichen Verhalten beobachtet, so daß es geboten erscheint, zunächst auf diese hier kurz einzugehen.

a) Was zuerst das Chromatin der Tertianaparasiten betrifft, so wurden in drei Fällen, die sicher keine Mischinfektion mit Tropica waren, kleine Ringe mit 2 Chromatinkörnchen gefunden, die teils von gleicher, teils von verschiedener Größe waren. In einem dieser Fälle konnte Tüpfelung im Erythrozyten festgestellt werden. Diese dem Tropenfieberparasiten eigentümliche Chromatinverdoppelung kommt also, wenn auch selten, auch bei der Tertiana vor. In den großen Parasiten konnten, wie gewöhnlich, mitotische Kernteilungen erkannt werden.

b) Einige Schwierigkeit in der Deutung machten rote Blutzellen, meist von normaler Größe und Färbung, welche ein Chromatinkorn von gewöhnlichem Aussehen, dabei aber einen kleinen Ring von verschieden schwacher Blaufärbung aufwiesen. Uebergänge zu normalen Ringen bewiesen, daß es sich wirklich um Parasiten, benachbarte normale Ringformen, daß es sich um keine Kunstprodukte handelte. In einigen Fällen waren die Ringe graublau, auch undeutlich verschwommen, zuweilen nur angedeutet, sie fehlten wiederholt am Chromatinkorn auch gänzlich. Das freie Chromatinkorn hatte dann Aehnlichkeit mit degenerierten Kernen kernhaltiger roter Blutkörperchen, die als „Kernkugeln" bezeichnet werden. Der allmähliche Uebergang normaler Ringparasiten zu diesen Formen bewies jedoch die Natur derartiger Körner. In anderen Fällen war auch das Chromatinkorn mehr oder weniger verändert, erheblich verkleinert oder abgeblaßt, gerade noch sichtbar, zu-

weilen etwas aufgefasert. Der ganze Parasit glich dann einem kleinen rötlichen Fleck. Die Erythrozyten hatten in diesen Fällen normale Farbe und Beschaffenheit. Da diese abgeblaßten Parasiten sich öfter nach Chinindarreichung fanden, dürfte es sich um lebensschwache Merozoiten handeln, die in widerstandsfähigen Erythrozyten sich nicht weiterentwickeln können und selbst plasmolytisch zugrunde gehen.

c) Im Gegensatz zu diesen farbarmen Parasiten zeichneten sich andere durch besonders starke Blaufärbung aus. In diesen Fällen bildete der Parasit keinen Ring, sondern erschien kompakt blau mit Pigmentanhäufung in seinem Innern. In seltenen Fällen zeigte der Parasit schon im extrazellulären Entwickelungsstadium diese starke Blaufärbung. Die kompakt blauen Parasiten hatten alle Größen von derjenigen des kleinen Ringes bis zu derjenigen des großen Parasiten. Die Erythrozyten waren regelmäßig aufgequollen und verblaßt, Tüpfelungen gewöhnlich vorhanden. Wenn der intensiv gefärbte Parasit die Größe IVd — großer Parasit im gequollenen blassen Roten — besaß, dann zeigte der seitwärts vom Protoplasmaleib liegende Chromatinkern ebenso Mitose, wie der normale Ringparasit. In seltenen Fällen besaß der Parasit 2 Chromatinpunkte. Das Pigment war zuweilen körnig, in anderen Fällen nadelförmig. Diese zur Tertiana gehörigen Vollparasiten waren bei einigen Kranken häufig, bei anderen fehlten sie ganz. Der eine Fall aus Mazedonien besaß sie, der andere nicht, ebenfalls nicht der aus dem Westen stammende. In einem Falle, dessen Blut die Zeichen der perniziösen Anämie aufwies, waren sie zahlreich vorhanden. Da das Protoplasma der weiblichen Gameten sich regelmäßig stark blau färbt, könnte man daran denken, daß die eine besonders starke Affinität zum basischen Methylenblau besitzende Komponente des weiblichen Gameten bereits in einigen jüngeren Entwickelungsstadien des Parasiten — eben solchen, aus denen später eine weibliche Geschlechtsform hervorgehen soll — vorhanden ist. Das reichliche Vorhandensein junger Vollparasiten in einem Malariafall würde dann erkennen lassen, daß dieser zur Bildung von Geschlechtsformen neigt, also zu solchen Entwickelungsformen, welche therapeutisch schwer zu beeinflussen sind.

d) In einigen dieser gleichmäßig pigmentierten, stark blau gefärbten, fast den ganzen abgeblaßten Erythrozyten ausfüllenden Gameten ließ das Chromatin deutliche Mitose erkennen. Zerfallsprodukte derselben konnten in diesen Präparaten jedoch nicht aufgefunden werden. Kernteilungen in zweifellos als Makrogametozyten anzusprechenden weiblichen Geschlechtsformen können nur als parthenogenetische Teilungsformen angesehen werden. Schaudinn, welcher bei dieser Rückbildung der geschlechtlichen Form in die ungeschlechtliche auch die jungen Zerfallsprodukte der Teilung beschrieben hat, führt das Auftreten von Rezidiven auf diese parthenogenetischen Mitosen zurück.

e) Bemerkenswert, auch im Hinblick auf das relative Verhalten der Roten, waren solche Präparate, in denen ein und derselbe Erythrozyt von mehreren Parasiten infiziert worden war. Es konnten zahlreiche Doppelinfektionen festgestellt werden, obwohl es sich in allen Fällen um Tertiana handelte. Zwei kleine Tertianaringe in einem Roten von normaler Größe und Färbung fanden sich ziemlich häufig; doch auch Doppelinfektionen mit Parasiten verschiedenen Entwickelungsstadiums kamen nicht selten vor. Es wurden einige rote Blutzellen angetroffen, welche an einer Seite einen großen Parasiten in Mitose enthielten,

während ihnen gleichzeitig ein Merozoit aufgelagert war. In einigen wenigen anderen Fällen enthielt dieselbe vergrößerte und abgeblaßte Blutzelle nebeneinander 2 große Ringe mit ruhenden Kernen, während in anderen Fällen von 2 Parasiten der eine einen ruhenden, der andere einen mitotischen Kern besaß. Auch in den doppelt infizierten Roten konnten die Malariaringe plasmolytische Veränderungen zeigen. Auch Doppelinfektionen mit 2 Mitosen kamen vor.

In den dreifach infizierten Erythrozyten fanden sich einige Male 3 kleine Ringe und doch keine Veränderung der Blutzelle, einmal 2 große Parasiten mit Mitose nebst einem Merozoiten, einmal 3 mittlere Ringe im vergrößerten, abgeblaßten Erythrozyten, einmal 3 Parasiten, die sämtlich mitotische Kernteilung erkennen ließen, einmal 3 Parasiten in einem blassen Roten, von denen der eine nur das Chromatinkorn und nicht mehr den Protoplasmaleib erkennen ließ. Einmal endlich konnte ein nicht abgeblaßtes rotes Blutkörperchen von fast Makrozytengröße gefunden werden, welches 3 mittlere Ringe enthielt, ohne daß es sein Hämoglobin verloren hätte. Die 4 Parasiten wurde beide Male in hämoglobinreichen Makrozyten gefunden bei einem Kranken, der bereits bei der ersten Untersuchung auf Malariaparasiten das Blut der perniziösen Anämie hatte erkennen lassen. Das eine Präparat bot ein um so größeres Interesse, als sämtliche Parasiten Mitose zeigten, während bei dem zweiten dieser Präparate der vierte Parasit neben dem Chromatin nur einen stark abgeblaßten, kleinen, graublauen Ring erkennen ließ.

f) Besondere Erwähnung verdient ein rotes Blutkörperchen mit 2 Parasiten, von denen der eine die normale Form und Größe des mittleren Ringes aufwies, während der andere, etwa von derselben Größe, zu den stark blau gefärbten Parasiten gehörte. Das rote Blutkörperchen war etwas vergrößert, ein wenig abgeblaßt und zeigte mäßige Schüffner-Tüpfelung. Hier handelte es sich also um eine sichere Tertianaform; die rote Blutzelle war derselben Farbeeinwirkung ausgesetzt, wie jeder der beiden Parasiten, und trotzdem unterschied sich die Ringform von dem ebenso großen Vollparasiten. Wenn auch jeder Schizont, sobald das Chromatin sich zur Mitose anschickt, seine Ring- und amöboide Form aufgibt und eine gleichmäßige basophile Protoplasmamasse bildet, so hebt sich doch auch in diesem Stadium der Entwickelung der Vollparasit durch dunklere Blaufärbung von dem gewöhnlichen Schizonten ab. Uebergänge zwischen der Ringform und dem Vollparasiten konnten in den Präparaten nicht bemerkt werden.

g) Rote Blutkörperchen mit basophiler Granulation wurden nicht besonders häufig angetroffen — auch nicht polychromatophile. Die Körnung war zuweilen fein, zuweilen grob. Beziehungen zwischen Polychromasie und der basophilen Körnung bestanden nicht, die granulierten Roten waren sämtlich orthochromatisch. Enthielten diese Zellen Parasiten, dann hatten letztere kleine Ringform, während die Roten meist normal groß, seltener etwas vergrößert und abgeblaßt waren. Woher stammte die Granulation in diesen Fällen? Nicht aus den Parasiten, da diese intakt waren, auch nicht aus dem Erythrozytenprotoplasma, da dieses orthochromatisch war. Sie mußte also auf den Kern des ursprünglich kernhaltigen, roten Blutkörperchens zurückgeführt werden, dessen normale Auflösung im Knochenmark durch die Infektion gestört worden ist. Das infolge mangelhafter Reifung granulierte Blutkörperchen wird also erst sekundär im zirkulierenden Blute von dem Parasiten besetzt.

h) Auffällig war ferner, daß infizierte rote Blutzellen nicht gar selten die Stechapfelform erkennen ließen, so daß sie sich von den benachbarten, nicht infizierten, normalen durch diese Form deutlich abhoben. Sie waren dann also nicht nur nicht gequollen, sondern, im Gegenteil, geschrumpft, dabei etwas abgeblaßt. Auch diese Beobachtung beweist, daß Hämoglobinentziehung und Quellung der infizierten Blutzellen nicht immer parallel gehen.

i) Auch die Schüffner-Tüpfelung stand nicht in direktem Verhältnis zu dem Hämoglobinverlust. Die Tüpfelung — die übrigens nicht immer vorhanden war — fand sich vielmehr zuweilen in ziemlich rot gefärbten, infizierten Erythrozyten. Die Nuance dieses Rot wich aber dann fast regelmäßig von dem der normalen Erythrozyten nach dem rosaroten Farbenton ab. Die Tüpfelung konnte in solchen Zellen sehr fein, gerade erkennbar, sein, in anderen ganz fehlen, so daß alle Uebergänge von den nur in der Farbe veränderten, nicht getüpfelten zu den gleichfarbigen, fein- und den grobgetüpfelten Erythrozyten bestanden. Der Tertianaparasit entzieht also dem Blutkörperchen nicht allein sein Hämoglobin, um es in Pigment umzuwandeln, er verändert auch die physikalischen Eigenschaften des Erythrozyteneiweißes.

Was nun die weißen Blutkörperchen betrifft, so sei gleich vorweggenommen, daß es nicht gelang, irgendeine Eigenschaft an ihnen festzustellen, welche allgemein für Malaria typisch wäre, weder morphologisch, noch in bezug auf die relative Zusammensetzung. Es wurden jedoch einige stets für viele Fälle zutreffende Tatsachen festgestellt, welche eine Besprechung verdienen.

Zur Beantwortung der Frage, ob bei Anwesenheit von Malariaparasiten im Blut die Neutrophilen relativ vermehrt, oder vermindert sind — eine Feststellung der absoluten Zahlen verbot sich aus äußeren Gründen — wurden die Fälle zusammengezählt, deren Neutrophilenzahl a) weniger als 55 Proz., b) 56—70 Proz., c) über 70 Proz. betrug. Es stellte sich das Verhältnis dieser Gruppen wie 2:1:1, so daß $^3/_4$ aller Fälle eine verminderte Zahl von neutrophilen Leukozyten aufwiesen. Die Zahl der Parasiten im Präparat kam dabei nicht in Betracht. Von den beiden Tropicafällen hatte der eine in 4 Untersuchungen Neutrophilenwerte zwischen 50 und 70 Proz., der andere in 3 Untersuchungen 37—43 Proz.

Die Leukozyten mit neutrophiler Granulation waren nicht von gleichem Alter. In der Mehrzahl der Fälle überschritten die noch nicht reifen Neutrophilen, die Stabformen, ihre Normalzahl erheblich. Auch Myelozyten und Metamyelozyten fanden sich zuweilen, selbst bis zu 3 Proz. In 3 Fällen, und zwar in dem einen Tropicafall, der sehr zahlreiche Tropicaringe enthielt, in einem Fall von makrozytischer Anämie und bei einem Russen, der äußerst zahlreiche, junge Formen und Gameten im Blute hatte, stieg die Zahl derselben bis auf 6 Proz. Ueber das weitere Schicksal dieser Kranken konnte jedoch, da sie wegtransportiert worden waren, nichts Näheres ermittelt werden. Unsere Untersuchungen weisen also auf einen schnellen Verbrauch und eine starke Abnutzung der aus dem Knochenmark stammenden neutrophilen Leukozyten hin. Aber auch hier gab es Ausnahmen. Ein Einfluß der Entwickelungsphase des Parasiten auf das Alter der Neutrophilen war nicht erkennbar.

Von 22 Kranken, die Malaria überstanden hatten, konnten 8—14 Tage nach dem Verschwinden der Parasiten aus dem Blute an 39 Präparaten

wiederum die Zahlen für die Neutrophilen festgestellt werden. Die Verhältniszahl der Präparate mit Neutrophilen a) bis 55 Proz., b) bis 70 Proz. und c) über 70 Proz. war $3^1/_2 : 3^1/_2 : 1$. Nach überstandener Krankheit war also bei einer Anzahl Kranker die Zahl der Neutrophilen zugunsten der anderen weißen Blutzellen noch weiter heruntergegangen, indem etwa $^7/_8$ aller Präparate eine mehr oder weniger verminderte Neutrophilenzahl aufwiesen. Bemerkenswert war, daß nach dem Ueberstehen der Krankkeit auch die unreifen und die Jugendformen, besonders die letzteren, abnahmen. Infolge des Ausbleibens eines reichlicheren Nachwuchses waren die im Blute zirkulierenden Neutrophilen durchgängig älter, als während der Infektion. Und da eine Menge derselben beständig zugrunde geht, erklärt sich das Herabdrücken der relativen Zahl derselben durch die anderen weißen Blutzellen.

Es sei noch hinzugefügt, daß eine Leukozytenform, die bei Malaria oft im Blute vorkommen soll, bei diesen Untersuchungen nicht zur Beobachtung kam. Das waren polynukleäre Neutrophile mit phagozytotisch aufgenommenem Pigment.

Von den eosinophilen Zellen ist anzuführen, daß sie, mit sehr wenigen Ausnahmen, während der Infektionszeit des Blutes gewöhnlich fehlten, oder höchstens 1—2 Proz. betrugen. Nach Ablauf der Malaria schnellten aber die Zahlen gerade für die Eosinophilen erheblich in die Höhe. In den 39 Präparaten der abgelaufenen Malaria fanden sich 2mal 0 Proz., 3mal 1 Proz., 5mal 2 Proz., 2mal 3 Proz., 5mal 4 Proz., 4mal 5 Proz., 6mal 6 Proz., 3mal 7 Proz., 3mal 8 Proz., 2mal 9 Proz., 3mal 10 Proz. und 1mal 13 Proz. Der letztere Kranke hatte etwa 14 Tage vorher 0 Proz. Eosinophile gehabt.

Gehen wir nunmehr zu den großen Mononukleären und Uebergangsformen über, deren Vermehrtsein bei Malaria vielfach behauptet wird, so konnte auch ich in etwa einem Drittel meiner Präparate Prozentzahlen von 5—12 Proz., 1mal 14 und 2mal sogar 16 Proz. feststellen; in zwei Dritteln derselben bestand aber keine relative Vermehrung derselben. Beziehungen zwischen der Zahl von Parasiten und Mononukleären ließen sich nicht erkennen, indem sie bei Kranken mit wenig Parasiten in größerer Menge, bei solchen mit viel Parasiten in geringerer Menge vorkommen konnten. Auch zu den Entwickelungsphasen der Parasiten bestanden keine direkten Beziehungen. Kranke, die einmal stärkere Mononukleose aufwiesen, behielten sie meist auch bei wiederholten Untersuchungen. Die beiden Tropicafälle verhielten sich in bezug auf die großen Mononukleären insofern ähnlich, als der eine Fall H., der zahlreiche kleine Tropicaringe enthielt, in 4 Präparaten relative Zahlen zwischen 10 und 12 Proz. aufwies. Er hatte also gleichzeitig relativ viel Mononukleäre und Myelozyten — ferner bis zu 16 Proz. Stabformen — jedoch keine Eosinophile. Der andere Tropicafall, R., bei dem keine Myelozyten und ebenfalls keine Eosinophile zu finden waren, zeigte in 3 Präparaten große Mononukleäre in 5—8 Proz. Da selbst bei einwandfreien Blutabstrichen und tadelloser Ausführung der Färbung, selbst für einen erfahrenen Blutkenner, die Unterscheidung der verschiedenen großen, einkernigen Leukozyten, d. h. der großen Mononukleären und Uebergangsformen, der Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten, der großen schmal- und breitprotoplasmatischen Lymphozyten mit und ohne azurophile Granulation sowie der pathologischen großen Lymphoidzellen und Rieder-Formen — namentlich bei nicht ganz gleichmäßiger Beschaffenheit der von ver-

schiedenen Stellen bezogenen Farblösungen — erhebliche Schwierigkeiten machen kann, zumal da die Zellen selbst Uebergänge in Form und Färbung zeigen können, darf die Möglichkeit, daß als „große Mononukleäre“ von den einzelnen Untersuchern, welche eine erhebliche Vermehrung dieser Zellen bei der Malaria beschrieben haben, nicht immer dieselben Zellen bezeichnet worden sind, nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden.

In betreff der großen Mononukleären ist noch bemerkenswert, daß nach Ablauf der Malaria im großen und ganzen auffallend niedrige Prozentzahlen für diese Zellart zu verzeichnen waren. Als seltener Befund bei dieser Zellform ist noch anzuführen, daß im Protoplasma einiger derselben — aber auch in dem einiger großen breitprotoplasmatischen Lymphozyten — kleine, rotviolette Stäbchen und Körnchen — von etwa 1 μ Durchmesser — meist innerhalb von kleinen Vakuolen, zu finden waren, die nicht als abgeblaßte Kernreste, auch nicht als sonstige, von der Zelle herrührende, endoleukozytäre Gebilde anzusehen waren, sondern als phagozytotisch aufgenommene Chromatinreste zugrunde gegangener Malariaparasiten angesprochen werden mußten. Bei Verdacht auf überstandene Malaria würde das Vorhandensein solcher Zellen für die Berechtigung desselben sprechen.

Die Lymphozyten zeigten, wie gewöhnlich, alle Uebergänge von den kleinen zu den großen; sie hatten teils schmales, teils breites Protoplasma, in diesem zuweilen kleine, zuweilen wenig grobe, zuweilen viel feine, azurophile Granulation. Die Struktur des Kerns war bei den kleinen derb, bei den großen feiner. Ein Vergleich der Formen der Lymphozyten mit den Entwickelungsstadien der Parasiten ließ keinerlei Beziehungen zueinander erkennen. Die Zahl der azurophilen Zellen überwog im allgemeinen die der azurfreien. Aehnlich verhielt es sich mit den großen Lymphozyten. Pathologische Lymphoidformen und Rieder-Zellen konnten selten festgestellt werden. Nach Ablauf der Krankheit fand sich bei einigen Kranken ein auffällig hoher Prozentsatz großer Lymphozyten.

Als hämatologische Seltenheit sei erwähnt, daß in wenigen Exemplaren kleine Lymphozyten mit negativer Granulation, d. h. mit ungefärbten, weißen, groben Punkten im Protoplasma, in anderen Fällen negative Granulation zusammen mit azurophiler angetroffen wurde. In einigen Fällen konnten kleine Lymphozyten mit azurophiler Granulation beobachtet werden, von deren Protoplasma sich ein kleines Stück eben loszulösen im Begriff war. Es können auf diese Weise entstandene Protoplasmastückchen mit azurophiler Körnung frei im Präparat angetroffen werden, die leicht mit Blutplättchen, aber auch mit Blutparasiten verwechselt werden können. Nicht selten hatten die Lymphozyten Spindelform, woraus wohl auf Jugendlichkeit geschlossen werden darf.

Die Blutplättchen verhielten sich normal.

Als Ergebnis meiner Untersuchungen ist kurz folgendes anzugeben:

1) Der Tertianaparasit kann morphologische Eigenschaften besitzen, welche für Tropica typisch sind. Das Verhalten der infizierten Erythrozyten (Vergrößerung, Abblassung, Tüpfelung) beweist dann aber die Zugehörigkeit des Parasiten zur Tertianaform.

2) Nicht jeder ein rotes Blutkörperchen befallender junger Malariaparasit kommt innerhalb desselben zur Entwickelung. Sein Protoplasma-

leib kann in der Blutzelle zugrunde gehen. Das nicht zur Weiterentwickelung gekommene Chromatin verschwindet dann auch allmählich.

3) Von den Tertianaparasiten entwickeln sich einige nicht in der typischen, mehr oder weniger ausgesprochenen Ringform, sondern in Gestalt stark basophiler Vollparasiten. Sie haben dadurch schon in jungen Entwickelungsphasen Aehnlichkeit mit weiblichen Gameten, zu denen sie wahrscheinlich heranwachsen.

4) Die von Schaudinn beobachtete Mitose in weiblichen Gameten, durch die er Rezidivierung erklärt, wurde auch in den vorliegenden Untersuchungen festgestellt.

5) Die vom Tertianaparasiten befallenen roten Blutzellen quellen nicht immer auf und blassen nicht in allen Fällen ab. In solchen Fällen ist die Tertianadiagnose mikroskopisch aus der Form der Parasiten zu stellen.

6) Die basophile Granulation infizierter Erythrozyten ist auf Störungen in der Entwickelung und Reifung der roten Blutzellen zurückzuführen.

7) Die weißen Blutkörperchen werden durch die Infektion des Blutes nicht regelmäßig beeinflußt. Das Vorherrschen junger Neutrophilen bei niedriger Gesamtzahl derselben deutet auf einen lebhaften Verbrauch dieser Zellen während des Bestehens der Infektion hin.

8) Die eosinophilen Zellen sind spärlich während der Krankheit, meist vermehrt nach Ueberstehen derselben.

9) Das Umgekehrte gilt für die großen Mononukleären, doch besteht während der Krankheit nicht regelmäßig eine Mononukleose.

10) Der Malariaparasit, wenigstens die Tertianaform, ist ohne Einfluß auf Zahl und Azurophilie der Lymphozyten. (G. C.)

Nachdruck verboten.

Ueber Gongylonema neoplasticum (Spiroptera [Gongylonema] neoplastica) Fibiger Ditlevsen 1914.

[Aus dem Zoologischen Museum und dem Pathologisch-anatomischen Institute der Universität in Kopenhagen.]

Von **Hjalmar Ditlevsen.**

Mit 8 Figuren im Text.

Die von Fibiger entdeckte Nematode, die in dem mit Plattenepithel bekleideten Vormagen der Ratte imstande ist, eine entzündliche Papillombildung hervorzurufen, die bisweilen eine kolossale Größe erreicht und von der Entwickelung von echtem, Metastasen erzeugenden Carcinom begleitet sein kann, wurde schon in mehreren von Fibiger

verfaßten Abhandlungen[1]) kurz beschrieben. Es wurden in diesen Arbeiten, außer einer Schilderung der pathologischen Wirkungen des Parasiten, zugleich kurzgefaßte Erläuterungen über den Bau, die Lebensweise, den Wirtswechsel und die geographische Verbreitung der erwähnten Nematode gegeben. In einer im Jahre 1914 erschienenen, von Fibiger und Verf.[2]) verfaßten Arbeit, wie in einer später von mir publizierten Abhandlung[3]) wurden weitere Mitteilungen über die, dem Genus Spiroptera oder Gongylonema angehörige Nematode veröffentlicht. Es ist eine neue, vorher nicht beschriebene Art, welche Fibiger und ich, ihren Wirkungen zufolge, Spiroptera (Gongylonema) neoplastica benannten. Die zoologische Klassifikation und nähere morphologische Untersuchung des Parasiten wurde mir von Fibiger übertragen, und da die genannten Abhandlungen nicht nur wenig bekannt, sondern auch wenig zugänglich sind, gebe ich im folgenden eine kurze Darstellung der durch einige neue Erläuterungen ergänzten Resultate meiner Untersuchungen.

Die Länge des Körpers ist eine nach dem Geschlechte sehr verschiedene, indem das Weibchen oft 6—8 cm, mitunter mehr, das Männchen selten $1^1/_2$—2 cm mißt. Die Dicke ist fast überall die gleiche, schwankt aber beim Männchen zwischen 110—130 μ. Junge Weibchen haben am Anfange ihrer Eierproduktion eine Dicke von 170—200 μ; bei einem Weibchen von 6 cm Länge betrug die Dicke 326 μ. Die Benennung „fadenförmig“ stimmt demnach sehr gut mit der Gestalt des Wurmes überein.

Gegen das Vorderende hin, ungefähr auf der Höhe des Exkretionsporus, fängt der Körper an, ziemlich schnell und ganz regelmäßig an Dicke abzunehmen, bis er ganz vorn in einem stumpf abgerundeten Kegel endet. Der Hinterleib des Weibchens ist bis zur Darmöffnung von gleicher Dicke; das Hinterende bildet einen kurzen Kegel. Beim Männchen dagegen erscheinen Hinterleib und Hinterende als eine große Bursa, auf deren Bau ich später zurückkommen werde. Die Cuticula weist eine deutlich hervortretende Querstreifung auf und diejenige des Vorderendes ist mit den für die Gattung Gongylonema (Molin 1857) charakteristischen, blasenartigen, mehr oder weniger halbkugeligen bis wurstförmigen Vorsprüngen versehen. Das Vorderende des Wurmes besitzt keine eigentlichen Lippen. Die Mundöffnung, die ein gleichseitiges Dreieck bildet, hat leicht bewegliche Ränder, die ausgeschoben und wieder zurückgezogen werden können und bei den suchenden Bewegungen des Vorderendes unaufhörlich benutzt werden.

Papillen konnte ich leider nicht feststellen; ich habe allerdings Bildungen vorgefunden, die vielleicht als solche gedeutet werden müssen, allein sie waren nur wenig hervortretend und selbst bei sehr starker Vergrößerung (Zeiß Apochr. 2 mm) bei den verschiedenen Individuen nicht konstant nachweisbar. Die großen, bei Gongylonema bekannten, saugnapfähnlichen Prominenzen fehlen ganz.

Die Lateralfelder treten sehr deutlich hervor und durchziehen als flache Bänder die ganze Länge des Tieres. Beim Männchen sind sie von 60 μ Breite, während ich beim Weibchen ungefähr die doppelte

---

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1913. No. 7; u. Extr. d. Bull. de l'Acad. Roy. des scien. et lettr. de Danemark. 1913. No. 1; Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13 u. 14.

2) Contribution to the biology and morphology of Spiroptera (Gongylonema) neoplastica sp. (Mindeskr. for Japetus Steenstrup). Kopenhagen 1914.

3) Fibigers svulstdannende Nematode. (Naturhist. Foren. videnskab. Meddel. 1914.)

Breite gemessen habe. Sie heben sich gegen die umgebende Muskulatur scharf ab und sind deutlich in 2 Seitenhälften getrennt. Durch jede Hälfte zieht sich eine einfache Reihe sehr kleiner, aber deutlicher Kerne, die in einer geraden Linie äußerst regelmäßig angeordnet und überall in gleicher Entfernung voneinander gelagert sind. Das Protoplasma des Seitenfeldes ist in der Regel sehr feinkörnig; um jeden Kern ist aber eine Gruppe größerer Körner gelagert, und zwar so, daß die Kerne und deren umgebende Körner als eine doppelte Reihe dunkler Fleckchen das Lateralfeld durchziehen. Eine derartige Doppelreihe von Kernen ist auch bei anderen Formen, wie z. B. bei Filaria loa, beschrieben worden (Looss). Das Lateralfeld läßt sich ganz bis zum Vorderende, wo es etwas an Breite abnimmt, nachweisen. Es verliert sich kaudalwärts im Analgebiet, behält aber hier ungefähr bis zum Schlusse dieselbe Breite. Die Kerne des hinteren Abschnittes des Lateralfeldes scheinen nicht so regelmäßig angeordnet, wie oben beschrieben; es ist aber möglich, daß die durch die Konservierung bedingte Zusammenschrumpfung hier die Unregelmäßigkeit verursacht hat.

Durch die Mitte des Seitenfeldes verläuft der Exkretionskanal leicht geschlängelt und mitunter als eine fast gerade Linie. Es ist möglich, daß der mehr oder weniger gewundene Verlauf des Kanals einem größeren oder kleineren Kontraktionszustande des Tieres entspricht.

Der Porus excretorius ist in der Mitte der Bauchseite in gleich großer Entfernung von dem Nervenring und der Grenzlinie zwischen dem dünnen und dem dicken Teil der Speiseröhre gelagert. Der vordere Teil des Verdauungskanals wird von einem ziemlich kurzen Pharynx gebildet; auf denselben folgt der Oesophagus, dessen vorderer, kürzerer, dünnerer Teil ziemlich plötzlich in den hinteren dickeren uud längeren Abschnitt übergeht. Die Länge der beiden Abschnitte verhält sich etwa wie 1:6. In einer Speiseröhre, deren ganze Länge 2,7 mm betrug, war der Diameter des dünneren Abschnittes 26,4 μ, während derjenige des dickeren kurz vor der Verengerung der Speiseröhre beim Uebergang in den Chylusdarm 52,8 μ oder genau das Doppelte betrug.

Die Länge der Speiseröhre variiert sehr beträchtlich nach dem Geschlechte. Bei einem Weibchen von 6 cm Länge maß der Oesophagus 7 mm, machte also $^1/_9$ der Länge des ganzen Tieres aus. Bei einem Männchen von etwa $1^1/_2$ cm war die Speiseröhre 2,8 mm lang, oder ungefähr $^1/_4$ der Länge des Tieres.

Um die Mitte des vorderen, dünnen Abschnittes des Oesophagus findet sich der Nervenring, der sowohl bei der erwachsenen Nematode, als auch bei der Larve sehr hervortritt.

Das Hinterende des Männchens ist, wie gewöhnlich bei den hierhergehörigen Formen, korkzieherartig gedreht, die Windungen treten deutlich, wenn auch nicht so ausgesprochen, wie oft bei den Spiropteriden, hervor. Die Bursa ist von beträchtlicher Größe. Bei einem Männchen von gewöhnlicher Länge, etwa 1,5 cm, war die Länge der Bursa 462 μ und maß an der breitesten Stelle, von einem Flügelrand bis zum anderen, 170 μ. Ihre Form (Fig. 1) ist deutlich asymmetrisch, was bei den Spiropteriden ja nichts Ungewöhnliches, sondern eher die Regel ist, und nicht nur die rein äußere Form der Bursa, sondern oft zugleich die gegenseitige Lagerung der Papillen und deren relative Größe an beiden Seiten betrifft. Auch die beiden Spicula sind an Größe und Form sehr verschieden. Außer den bei der Gattung Spiroptera

konstant vorhandenen 4 präanalen Papillen auf jeder Seite finden sich zugleich 4 Paare von postanalen.

Wie eben erwähnt, sind die 2 Spicula an Gestalt und Größe sehr verschieden. Während das eine Spiculum nur eine Länge von 93 μ hat, mißt das andere ca. 528 μ, ist also um das 6-fache länger. Das kürzere Spiculum ist fast säbelförmig, mit abgerundeter Spitze. Am proximalen Ende, wo der Diameter etwa 9 μ beträgt, erreicht es seine größte Dicke, nimmt dann gegen die Spitze allmählich ab und ist zugleich leicht gekrümmt. Es erscheint fast ganz bis zur Spitze hinaus hohl, indem es,

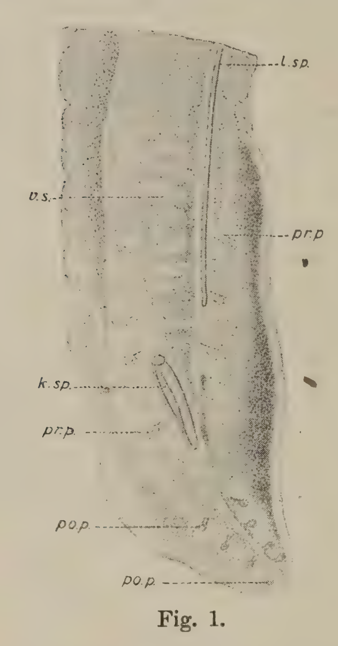


Fig. 1.

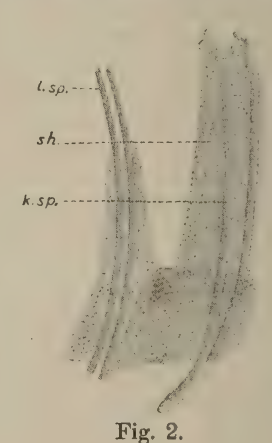


Fig. 2.

Fig. 1. Hinterende des Männchens. *l. sp.* langes Spiculum. *v. s.* Vesicula seminalis. *pr. p.* praeanale Papillen. *k. sp.* kurzes Spiculum. *po. p.* postanale Papillen.

Fig. 2. Spicula. *l. sp.* langes Spiculum. *k. sp.* kurzes Spiculum. *sh.* Scheide.

jeden Rand entlang, doppelt konturiert ist und hier eine deutliche Querstreifung aufweist. Im optischen Durchschnitt betrachtet, erscheint es am ehesten als 2 konvergierende, an der Spitze zusammengeschmolzene Stäbchen. Diese Beschreibung gilt dem von der Seite im Profil betrachteten Spiculum (Fig. 2). In einem in dorso-ventraler Richtung gedrückten Präparat (wie in Fig. 1) wird das Spiculum aber zusammengeklemmt und erhält ein ganz anderes Aussehen, indem es in der Mitte am dicksten ist und eine der Länge nach verlaufende Verdickungsleiste zu haben scheint, die aber nur eine durch das Zusammendrücken entstandene Falte ist. Der ringförmige Durchschnitt, den das Spiculum an seinem proximalen Ende auf dieser Figur aufweist, zeigt deutlich die oben besprochene innere Hohlheit. Das lange Spiculum ist fast überall von gleicher Dicke; nur an dem proximalen Ende findet sich eine kleine Erweiterung.

Die inneren Geschlechtswege sind nach dem gewöhnlichen Typus gebildet. Der Testis verläuft ganz gerade, ohne Windungen und reicht bis in die Nähe des proximalen Endes der Speiseröhre hinauf, um, unweit derselben umbiegend, in kaudaler Richtung, sich selbst längsverfolgend, zurückzulaufen und in einer schwachen, kolbenförmigen Erweiterung zu enden. Der zurückziehende Zweig ist immer ganz kurz.

Der hintere Teil des Genitalrohres weist eine eigentümliche Differenzierung auf: hinter dem Hoden (d. h. in kaudaler Richtung) verengt es sich zu einem ganz dünnen Röhrchen, das offenbar nur einen Leitungsweg bildet und deshalb als Vas deferens bezeichnet werden kann. Es hat eine Länge von etwa 70 μ, das genaue Maß läßt sich aber schwerlich angeben; der untere Teil des Hodens wird nach und nach schmäler und bildet eine konische Partie, die ohne scharfe Grenze in das Vas deferens übergeht. Letzteres setzt sich kaudalwärts in eine erweiterte Partie fort, welche kurz vor der Anogenitalöffnung in einen kurzen, schmächtigen Ductus ejaculatorius übergeht.

Die erweiterte Partie, die als Vesicula seminalis zu bezeichnen ist und eine Länge von etwa $^1/_2$ mm hat, ist oft mit Spermatozoen strotzend gefüllt. Wenn das Tierchen lebend unter das Deckgäschen gelegt wird, kommt es nicht selten vor, daß die Spermatozoen wegen des Druckes durch die Anogenitalöffnung hinausgepreßt werden. Sie erscheinen dann als kleine, regelmäßige, kugelförmige Zellen.

Beim Weibchen liegt die Vulva ziemlich dicht an dem Hinterende. Bei einem schon Eier produzierenden Weibchen von $2^1/_2$ cm Länge findet sich die Vulva etwa 2,5 mm, bei einem Weibchen von ungefähr 6 cm Länge etwa 7 mm, bei einem solchen von 3,6 cm etwa 4 mm von der Hinterleibsspitze des Tieres gelagert. Es ist sehr schwierig, ganz genaue Maße anzugeben, erstens weil Präparate von nur einigermaßen ausgestreckten Weibchen sehr selten vorkommen, da die Tierchen in der Regel stark gekrümmt, von Seite zur Seite gebogen, und — was das Schlimmste ist — oft zugleich gedreht sind. Zweitens würden selbst die genauesten Maßangaben wegen des Vermögens dieser Nematode, den Körper stark zusammenzuziehen, nicht immer dem faktischen Verhältnis entsprechen, indem die respektiven Maßangaben, infolge des Kontraktionszustandes, nicht unbeträchtlich variieren müssen. Doch glaube ich, daß die Entfernung der Vulva von dem Hinterleibsende in der Regel etwa zwischen $^1/_8$ und $^1/_{10}$ der Länge des ganzen Tieres schwankt.

Die inneren Genitalorgane sind beim Weibchen, wie schon angedeutet, doppelt. Von der Vulva aus erstreckt sich die Vagina etwas nach vorn hin, um dann die beiden Uteri, einen in kaudaler, den anderen in kephaler Richtung, abzugeben. Nach vorn, in der Nähe der Grenze zwischen dem Oesophagus und dem Chylusdarm, und nach hinten, etwas hinter der Vulva, gehen die beiden Uteri bzw. in das vordere und hintere Receptaculum seminis über, welches wiederum mittels eines kurzen, umgebogenen Oviduktes mit dem entsprechenden Ovarium kommuniziert. Die Spitze des vorderen Ovariums ist in der Regel kaudalwärts, die des hinteren kephalwärts gerichtet. Uebrigens ist das Ovarium ziemlich geschlängelt, eine in der Längsrichtung des Tieres sich fortziehende Reihe von Schlingen bildend.

Bei mikroskopischer Untersuchung eines flach ausgebreiteten, spiropterahaltigen Vormagens der Ratte kann in Fällen, in welchen keine krankhaften Proliferationen des Epithels und des Bindegewebes durch die Parasiten hervorgerufen sind, der gewundene Kanal, in dem sich die Nematode aufhält, beobachtet werden. Auf beiden Seiten des Würmchens liegen im Epithel zerstreute Eier. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die Begattung in diesen Schleimhautkanälen stattfindet, und daß das Tier dieselben nicht verläßt, um in die Höhle des Vormagens hineinzudringen. Zwar sieht man mitunter, wie schon oben bemerkt, ein Tier

mit einem kürzeren oder längeren Teil seines Körpers in den Magen des Wirtstieres hineinragen; im Vormagen ganz frei gelagerte Individuen sind jedoch mit Sicherheit nicht beobachtet worden. Zwei in einem Kanale gelagerte Nematoden, Weibchen und Männchen, sind bisweilen gefunden worden. Die Tiere liegen dicht aneinander angeschmiegt mit dem Vorderende in einer Richtung; es ist jedoch nie gelungen, eine Begattung wahrzunehmen, obgleich Fälle, wie der oben beschriebene, vielleicht als die Einleitung zur Paarung aufgefaßt werden dürfen; es mag dieselbe auch schon stattgefunden haben.

Bei dem erwachsenen Weibchen scheinen Eier ununterbrochen durch die Vulva entleert zu werden. Bei solchen Individuen werden fast immer einige Eier in der Vagina angetroffen, wie auch in dem das Weibchen umgebenden Epithel des Vormagens des Wirtstieres ausgeschiedene Eier immer vorgefunden werden. Die Eier bleiben im Epithel liegen, bis sie mit den abgestoßenen Epithelzellen in das Cavum ventriculi gelangen, worauf sie mit dem Mageninhalt in den Darm hineingeführt werden, um später mit den Fäzes, in denen sie ohne Schwierigkeit nachweisbar sind, entleert zu werden.

Das Ei, das eine sehr regelmäßige Form hat, ist in der Mitte am dicksten und nach beiden Polen hin allmählich zugespitzt; sein größter Querdurchschnitt beträgt etwa 60 μ, sein kleinster etwa 40 μ. Im optischen Durchschnitt erscheint die Eischale an beiden Polen etwas verdickt;

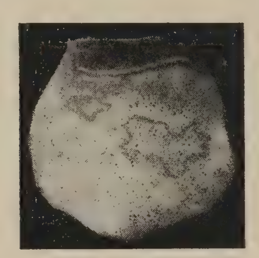


Fig. 3. Vormagen der Ratte mit Spiroptera.



Fig. 4. Ei von Sp. neoplastica, sich öffnend.

das Ei ähnelt in dieser Beziehung ganz dem von Leuckart abgebildeten der Spiroptera obtusa. Auch die Form der Eier gleicht entschieden derjenigen der Eier dieser Gattung (vgl. Leuckart, Die menschlichen Parasiten. Bd. 2. S. 113 Fig. 85.).

Betrachtet man ein Ei bei starker Vergrößerung, so bemerkt man eine deutliche Grenzlinie zwischen dem dünneren mittleren Teil und dem am Pole gelagerten dickeren Teil der Schale, ein Umstand, der eine Rolle zu spielen scheint, wenn die Larve das Ei verlassen soll. In dem Uterus des Weibchens treffen wir Eier in allen Entwickelungsstufen. In dem Ei liegt die Larve zusammengerollt und ist in diesem Stadium am vorderen Ende am dicksten; gegen das Hinterleibsende nimmt es allmählich ab.

Wie früher beschrieben, lebt die Larve normalerweise in der Muskulatur von Periplaneta americana. Wenn die Schaben mit reifen Eiern gefüttert worden sind, findet man schon tags darauf frei gewordene Larven und leere Eier Seite an Seite in dem Chylusdarm des Wirtstieres. Eine auffallend große Zahl von Eiern ist jedoch von den neuen Ver-

hältnissen scheinbar unbeeinflußt geblieben, was in besonderem Grade der Fall ist, wenn die Schaben mit von erwachsenen Weibchen und nicht von Rattenexkrementen herrührenden Eiern gefüttert worden sind. Dies beruht möglicherweise darauf, daß ein Teil der Eier in der Tat zur Ausbrütung nicht reif ist, was sich aber mikroskopisch nicht feststellen läßt. Es ist nicht auszuschließen, daß in dem Ei, während es in dem Epithel des Vormagens gelagert ist und später den Darmkanal der Ratte passiert, Veränderungen stattfinden und daß das Ei hierdurch eine Entwickelung erreicht, welche die dem Uterus des Weibchens entstammenden Eier noch nicht durchgemacht haben. Die nicht hinlänglich entwickelten Eier würden demnach in dem Darm der Schabe nicht ausgebrütet, sondern unverändert aus dem Tiere ausgeschieden.

Das voll entwickelte Ei öffnet sich folgendermaßen: Der verdickte Teil der Schale, d. h. der an den Polen gelagerte, besteht eigentlich aus 2 Schichten, die, nachdem das Ei in den Chylusdarm der Schabe hinausgelangt ist, wahrscheinlich durch Einwirkung des Sekrets desselben beeinflußt, voneinander weichen (Fig. 4), so daß zwischen ihnen ein Hohlraum entsteht. Darauf löst sich die Verbindung mit dem übrigen Teil der Schale; die äußere Lamelle fällt zuerst ab, und die innere wird dann vom Innern aus zersprengt, vielleicht durch den Einfluß eines von dem Embryo ausgeübten Druckes. Die Figur zeigt die beiden Lamellen an einem Pol des Eies voneinander gewichen; an dem anderen Pol ist die äußere Lamelle abgefallen, die innere zersprengt und hat dem durch die entstandene Oeffnung herausgedrungenen Hinterleib der Larve Platz gemacht. Die innere Lamelle hat sich gleichzeitig vom übrigen Teil des Eies freigemacht und wird an demselben als ein bald verschwindender, loser Kragen beobachtet. Das entleerte Ei erscheint also als ein Ring, der von dem der beiden verdickten Polpartien beraubten mittleren Teil der Schale gebildet wird.

Die aus dem Ei befreite Larve hat die Form eines langgestreckten Kommas, dessen Vorderende am dicksten ist und dessen Körper sich allmählich gegen das Hinterende verschmälert. Das Hinterleibsende ist abgerundet. An dem frischen Präparat weist die Larve in ihrem Innern keine Differenzierungen auf; sie ist mit einer zarten, vorn etwas verdickten Cuticula bekleidet. Die Länge der Larve beträgt etwa 250 μ, ihre größte Dicke etwa 13 μ.

Die aus dem Ei herausgekrochene Larve hält sich entschieden nur kurze Zeit im Chylusdarm der Schabe auf; bereits am 3. Tage nach der Verfütterung sind keine mehr nachzuweisen. Auch die Eier sowie die entleerten Schalen sind verschwunden. Wohin die Larve, den Chylusdarm verlassend, sich begibt, ist nicht festgestellt; es ist aber wohl anzunehmen, daß sie sich in die Darmwand einbohrt; es ist aber nicht gelungen, sie an frischen Präparaten dort nachzuweisen. Die Larve in der Muskulatur nachzuweisen, ist am frühesten ca. 30—40 Tage nach Verfütterung der Eier gelungen. Wo sie sich in dem Körper der Schabe bis zu diesem Zeitpunkte aufhält, bleibt bis auf weiteres eine offene Frage.

Nachdem die Larve in die Muskulatur der Schabe hineingewandert ist, kapselt sie sich ein, und man findet sie nun hier trichinenartig aufgerollt (Fig. 5). Die Kapsel der Spiroptera-Larve ist jedoch, im Gegensatz zu derjenigen der Trichinenlarve, nur wenig hervortretend. Manchmal sieht man auf den ersten Blick gar keine Kapsel, sondern nur die zwischen den Muskelfibrillen eingenistete Larve, die hier als

eine äußerst zierliche, regelmäßige Spirale zusammengerollt liegt, die Hinterleibsspitze am meisten im Zentrum, das Kopfende in der Peripherie.

Die Form der Kapsel, die nach den verschiedenen Individuen etwas wechselt, richtet sich wahrscheinlich teils nach dem der sich einkapselnden Larve zur Verfügung stehenden Raum, teils auch nach dem Kontraktionszustande der umgebenden Muskeln. Der Umkreis ist beinahe zirkelrund, die Kapsel dann linsenförmig, indem sie etwas flachgedrückt und auf der Mitte am dicksten ist (Fig. 6). Oft ist sie aber mehr oder weniger langgestreckt, der Form eines etwas flachgedrückten Eies ähnlich.

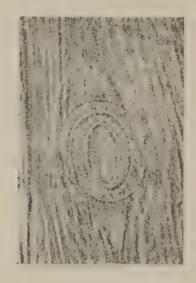


Fig. 5. Kapsel in Muskulatur von Blatta.

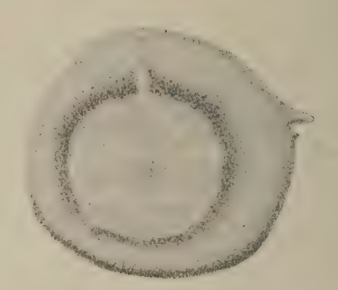


Fig. 6. Kapsel. Larve ausgekrochen.

Bleibt das Tier ungestört, so verhält es sich in der Regel ganz ruhig in seiner Kapsel; man kann einige schwache, gleitende Bewegungen spüren, indem sich die Spirale etwas zusammenzieht und wieder löst; größere Bewegungen oder Wechsel der Stellungen werden jedoch nicht beobachtet. Isoliert man mittels Nadeln die Kapsel von dem umgebenden Muskelgewebe und bringt sie unter das Deckgläschen in eine physiologische Kochsalzlösung, so wird die Larve durch diese ungewöhnlichen Umstände bald zu überaus energischen und kräftigen Bewegungen angeregt. Sie gleitet im Innern der Kapsel umher, indem ihr Körper bald eine Spirale, bald eine Acht bildet, den Kopf wechselsweise in der Mitte und in der Peripherie der Kapsel gelagert.

Die isolierte Kapsel erscheint unter dem Mikroskope sehr dickwandig und aus einem Körnerbrei, ungefähr wie dickflüssigem Protoplasma, bestehend. Eine bindegewebige Membran ist in der Regel nicht hervortretend. Wahrscheinlich besteht die Kapsel aus dem der umgebenden Muskulatur entstammenden Muskelgewebe. Nach kurzer Zeit werden die Bewegungen der Larve immer lebhafter; sie fängt jetzt an, Versuche anzustellen, die Kapsel zu durchbrechen. Dann und wann bohrt sie das Vorderende in die Kapselwand, die dem Drucke leicht nachgibt, und wenn sich die Larve dann wieder in den Hohlraum der Kapsel zurückzieht, bleibt das gebohrte Rohr einige Zeit stehen, um sich sehr langsam wieder zusammenzuziehen. Nach und nach können mehrere Bohrkanäle beobachtet werden, die mehr oder weniger tief in die Kapselwand hineindringen und oft, je nach dem Wege, den das Tier genommen hat, krumm verlaufen. Schließlich bohrt sich die Larve ganz hindurch und entschlüpft.

Diese Verhältnisse scheinen mir die eigentümliche Konsistenz der Kapsel zu beleuchten. Ich halte es für wahrscheinlich, daß die besondere Zähigkeit, die augenscheinlich für die Kapsel charakteristisch ist, insofern von Bedeutung ist, als sie die Larve gegen den Druck der umgebenden Muskeln unter deren Zusammenziehungen schützt. Die Fig. 6 zeigt eine

solche Kapsel mit dem inneren Hohlraum, der die Larve umgeben hat, und dem Bohrkanal, durch welchen sie entschlüpft ist; auch hier sind einige andere, ganz ähnliche, jetzt halb zusammengefallene Kanäle, die jedoch die Kapselwand nicht ganz durchdrungen haben, deutlich sichtbar.

Die eingekapselte Larve hat eine Länge von etwa 1 mm, am häufigsten etwas weniger, und sie variiert ziemlich an Größe; die kleinste, die ich gemessen habe, betrug 792 μ, die größte 1215 μ. Es wurde aber in einem Rattenmagen einen Tag nach der Verfütterung von mit Spiroptera infizierten Schaben eine Larve vorgefunden, die eine Länge von 1247 μ hatte und somit schon in der Schabenmuskulatur das angeführte Maximalmaß von 1215 μ überschritten haben muß, da sie wohl kaum an einem Tag im Epithel des Rattenmagens so viel gewachsen sein kann. Es scheint überhaupt, als ob die Larven in den ersten Tagen, nachdem sie in den Verdauungskanal der Ratte übertragen worden sind, nur wenig an Größe zunehmen, ein Verhältnis, auf welches ich später zurückkommen werde.

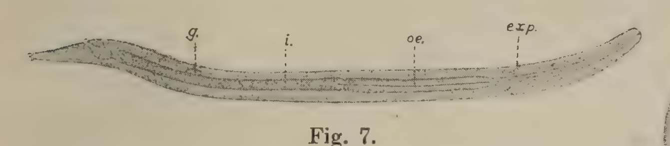


Fig. 7.

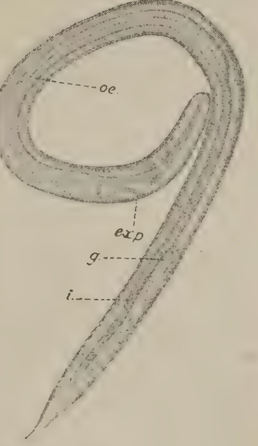


Fig. 8.

Fig. 7. Larve von einer Kapsel von Prothorax von Periplaneta americana. *g.* Genitalanlage. *i.* Darm. *oe.* Oesophagus. *exp.* Exkretionsporus.

Fig. 8. Larve aus dem Rattenventrikel, 4 Tage nach Verfütterung mit 50 Schaben.

Die Form ist schlank (Fig. 7). Der Körper nimmt gegen das Vorderende nur wenig an Dicke ab, nach hinten zu fängt er erst in der Analregion an sich schnell zu verschmälern, um das langgestreckte, kegelförmige Hinterende zu bilden. Das Vorderende gleicht an Form und Aussehen ungefähr demjenigen des erwachsenen Tieres. Der Hinterleib endet am häufigsten in 2 zugespitzte, papillenartige Vorsprünge; die Form dieser Anhänge wechselt jedoch bedeutend nach den verschiedenen Individuen. Nicht selten sind 3 Vorsprünge vorhanden, die jedoch nicht gleich groß sind, und es kann mitunter sehr schwierig sein, festzustellen, ob überhaupt 2 oder 4 solcher bei einer Larve sich vorfinden. Zuweilen sieht man eine eigentümliche, flügelartige, am Rande gezackte oder ausgefranste Prominenz.

Der Pharynx ist relativ länger und die Chitinintima relativ dicker als bei dem erwachsenen Wurm; bisweilen wird man an das Verhältnis bei den Rhabditiden erinnert; ob der Querschnitt prismatisch ist, habe ich aber nicht feststellen können. Der Oesophagus ist auf dieser Entwickelungsstufe ungefähr ebenso lang wie der Darm, am häufigsten ganz wenig kürzer. Im Verlaufe der folgenden Tage wächst jedoch die Speiseröhre schneller als der Darm, indem die vordere Hälfte des Tieres an Länge besonders zunimmt, so daß ein Zeitpunkt kommt, wo der Oesophagus den Darm an Länge übertrifft. Später wächst dann wieder der hintere Teil des Körpers, und die relative Länge der Speiseröhre nimmt demnach ab. Die Form des Oesophagus ist bei der eingekapselten Larve

wie beim erwachsenen Tiere; sein vorderer Abschnitt ist dünn und geht mit einer ziemlich plötzlichen Erweiterung in den dickeren, proximalen Teil über. Der Nervenring tritt deutlich hervor; in gleicher Entfernung von dem proximalen Teil und der Grenze zwischen dem dünnen und dem dicken Teil der Speiseröhre befindet sich der Exkretionsporus (Fig. 7). Die Genitalanlage erscheint als ein kleiner, eiförmiger Körper weit nach hinten im Tiere, ungefähr an der Stelle, wo sich später die Vulva entwickelt; die Genitalanlage scheint bereits auf dieser Entwickelungsstufe aus mehreren Zellen oder jedenfalls aus einem Syncytium mit mehreren Kernen zu bestehen.

Schon einen Tag, nachdem die Ratte mit spiropterainfizierten Schaben gefüttert worden ist, treffen wir die Larve in dem Epithel des Vormagens eingebohrt an (Fig. 8). Wie oben angeführt, bohren sie sich aber nicht ausschließlich hier ein, sondern werden oft in der Mucosa oesophagi und nicht selten zugleich im Epithel der Mundhöhle und Zunge vorgefunden, so daß die Annahme berechtigt ist, daß die Larve schon in der Mundhöhle der Ratte, vielleicht durch den rein mechanischen Einfluß des Kauens, von der Kapsel befreit wird. Sobald die Larve frei ist, sucht sie sich wahrscheinlicherweise gleich eine zur Einbohrung geeignete Stelle der Schleimhaut auf. Vollentwickelte Tiere sind sowohl in dem Epithel der Speiseröhre, als auch in demjenigen der Zungenwurzel beobachtet worden; die Mehrzahl der Larven werden aber mit dem Futter hinuntergeschluckt und sind in dem mit Plattenepithel ausgekleideten cardialen Teil des Magens, dem Vormagen, nachzuweisen.

Hier wächst die Larve während der ersten Zeit nach der Uebertragung sehr langsam. Im Verlaufe der ersten 10 Tage wird sie nur um etwa das Doppelte vergrößert. Dann geht das Wachstum viel schneller vor sich, so daß die Larve ein Paar Wochen nach der Verfütterung eine Länge erreicht hat, die diejenige der eingekapselten Larve um das 10-fache übertrifft.

Ungefähr 3 Wochen nach der Einbohrung ist das Weibchen geschlechtsreif und imstande, Eier zu produzieren; es nimmt aber noch einige Zeit an Größe zu, und das Eierlegen fängt erst später an. Freigelagerte embryohaltige Eier sind in dem Epithel des Vormagens der Ratte, am frühesten ca. 45—50 Tage nach Uebertragung des Parasiten, nachgewiesen worden.

Der morphologischen Beschreibung des Parasiten möchte ich noch einzelne Erläuterungen hinzufügen, die durch die von Fibiger im Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen angestellten Untersuchungen erworben sind.

Es ist durch die Untersuchungen Fibigers festgestellt, daß die Larve sowohl bei Periplaneta americana und P. orientalis, als auch in der kleinen, hier in Europa, unter anderem in Dänemark einheimischen Blatta germanica schmarotzen kann. Es ist ferner gelungen, die Larve auf die Tenebrio molitor zu übertragen.

Es ist ferner festgestellt, daß das erwachsene Tier in dem Vormagen von Mus rattus, M. decumanus, M. musculus, M. sylvaticus und weißen Laboratoriumsmäusen leben kann, und es ist gelungen, sie auf Kaninchen, Meerschweinchen und Eichhörnchen zu übertragen, wo sie, vermeintlich wegen des Baues des Magens, nur in der Speiseröhre und in dem Epithel der Zunge vorgefunden worden ist. Auch auf die Speiseröhre des Igels kann die Larve übertragen werden.

Es ist ferner neuerdings Fibiger[1]) gelungen, durch weitere Unter-

1) Mündliche Mitteilung.

suchungen festzustellen, daß sich die Larve auch auf das Vaginalepithel der Ratte übertragen läßt, hier zur vollen Entwickelung gelangt und Eier produzieren kann.

Entwickelung von Spiroptera-Karzinom ist von Fibiger bis jetzt nur bei bunten Laboratoriumsratten — in 82 Fällen —, bei Bastarden dieser und der Wanderratte (M. decumanus) — in 2 Fällen — und bei weißen Laboratoriumsmäusen — in 3 Fällen — beobachtet worden. Außer im Vormagen, ist Spiroptera-Karzinom bei 4 bunten Ratten und bei 1 Bastardratte in der Zunge nachgewiesen worden.

Fibiger hat schließlich nachgewiesen, daß Periplaneta americana hierzulande das ursprüngliche Wirtstier der Larve ist, daß dieselbe bei dieser Schabenart in Dänisch-Westindien (St. Croix) gewöhnlich vorkommt, und daß der dort wildlebende Mus rattus den erwachsenen Parasiten beherbergt.

Es läßt sich nach dem oben Angeführten annehmen, daß das tropische Amerika die Heimatstelle der Nematode ist, daß sie als Larve in Periplaneta americana, möglicherweise auch in anderen dortigen Schabenarten lebt und als erwachsenes Tier bei Mus rattus und vielleicht in anderen schabenfressenden Mäuse- oder Nagerarten schmarotzt.

Die Spiropteriden scheinen im ganzen nicht selten Schaben oder Käfer als Zwischenwirt zu benutzen.

Filaria rhytipleuritis und Spiroptera sanguinolenta schmarotzen als Larven bei Periplaneta orientalis. Die Larve der hier beschriebenen Art schmarotzt bei P. americana und läßt sich auf P. orientalis, Blatta germanica und Tenebrio molitor übertragen. Ferner schmarotzen die Larven der Spiroptera obtusa in Tenebrio molitor, und schließlich benutzt Gongylonema scutatum, wie neulich von Ransom und Hall nachgewiesen, verschiedene Käferarten (Aphodius, Onthophagus) als Zwischenart, kann aber vermeintlich, gleich wie Gongylonema pulchrum, auch als Larve in Blatta germanica schmarotzen (Ransom und Hall).

Wie oben erwähnt, ist die hier geschilderte Nematode eine neue, vorher nicht beschriebene Art, die systematisch der von Molin unter dem Namen Gongylonema und der von Stiles 1892 als Myzomimus gekennzeichneten Gruppe von Spiropteriden angehört. Sie besitzt, wie die übrigen hierher gehörigen Arten, die eigentümlichen, blasenartigen, oben beschriebenen Vorsprünge an dem vorderen Teile des Körpers. Es fehlen ihm aber ganz die bemerkbaren cervikalen Papillen, die Stiles auf den Gedanken brachten, den Namen Myzomimus vorzuschlagen.

Die von Galeb[1]) beschriebene, in dem Magen des Mus decumanus entdeckte Filaria rhytipleuritis unterscheidet sich von unserer Nematode u. a. dadurch, daß sie nur 1 Ovarium besitzt, welches Galeb als „unique et droit“ bezeichnet, daß sich die Vulva unweit des Mundes öffnet, und daß das Männchen nur ein Spikulum besitzt, Merkmale, die zum Teil einen generischen Unterschied zwischen den beiden Arten bilden. Schließlich lebt die Larve der F. rhytipleurits in dem Fettkörper der Periplaneta orientalis. Eine Verwechselung der beiden Formen ist demnach ganz auszuschließen. Auch ist es nicht möglich, die Spiroptera neoplastica mit einer anderen Art zu konfundieren, deren Larve, wie Grassi gezeigt hat, gleichfalls in der P. orientalis lebt, nämlich die in dem Ventrikel und in der Speise-

1) Compt. rend. d. séanc. de l’Acad. d. scienc. de Paris. T. 78. 1878.

röhre des Hundes schmarotzende Spiroptera sanguinolenta Rud Ich brauche nur das Charaktermerkmal zu erwähnen, daß die Vulva beim Weibchen dieser Spezies unweit des Vorderleibsendes gelagert ist, und daß die Larve nicht imstande sein soll, sich in Nagetieren, jedenfalls nicht bei Mäusen, normal zu entwickeln. Seurat hat durch Versuche festgestellt, daß die Larven dieser Spezies „traversent le tube digestif de l'hôte avec la plus grande facilité pour aller s'encapsuler dans tous les organes (dans le mésentère, sous la peau, dans la foie etc.), sans cependant s'évoluer dans ces capsules“ [1]). Endlich kann von einer Verwechselung der hier geschilderten Nematode mit der Spiroptera obtusa nicht die Rede sein.

Ransom und Hall haben in dem Bericht über die von ihnen angestellten Untersuchungen die hier geschilderte Art erwähnt und bemerken: „there is no reason to question the propriety of including this species in Gongylonema notwithstanding its lack of one characteristic of this genus, namely the presence of cervical papillae“.

Daß ich dieser Anschauung Ransom und Halls jetzt beitrete, geht schon aus dem Titel dieser Abhandlung hervor.

Literatur.

Fibiger, Johannes, Recherches sur un Nématode et sur sa faculté de provoquer des néoformations papillomateuses et carcinomateuses dans l'estomac du rat. (Acad. Roy. d. scienc. et lettr. de Danemark. Extr. du Bull. de l'année 1913. No. 1.)

— Untersuchungen über eine Nematode (Spiroptera sp. n.) und deren Fähigkeit, papillomatöse und carcinomatöse Geschwulstbildungen im Magen der Ratte hervorzurufen. (Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13. 1913.

— Weitere Untersuchungen über das Spiroptera-Carcinom der Ratte. (Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14. 1914.)

— and Ditlevsen, Hjalmar, Contributions to the biology and morphology of Spiroptera (Gongylonema) neoplastica n. sp. (Sonderabdr. a. Gedenkschr. f. Japetus Steenstrup. Kopenhagen 1914.)

Ditlevsen, Hjalmar, Fibigers svulstdannende Nematode. (Naturhist. Foren. videnskab. Meddel. 1914.)

Stiles, Ch. W., Notes on parasites. (Journ. of comp. Med. and Vet. Arch. Washington, D. C. 1892.)

Stossich, Michele, Filarie et Spiroptere, lavoro monographico. Trieste 1897. p. 130.

Grassi, Beiträge zur Kenntnis des Entwickelungscyklus von 5 Parasiten des Hundes etc. (Centralbl. f. Bakt. Bd. 4. 1888.)

Seurat, Sur la quatrième mue des Nématodes parasites. (Compt. rend. Soc. de Biol. Paris. 1912.)

Ransom, B. H., and Hall, M., The life history of Gongylonema scutatum. (Journ. of Parasit. Vol. 2. 1915.)

1) Compt. rend. d. séanc. de l'Acad. d. scienc. de Paris. T. 78. 1878. (G. C.)

Inhalt.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Centralbl. f. Bakt. etc. I. Abt. Originale. Bd. 81. Heft 8.

Ausgegeben am 30. September 1918.

Inhaltsverzeichnis.

I. Verzeichnis der in Band 81 enthaltenen Arbeiten.

II. Sachverzeichnis.

III. Verzeichnis der Abbildungen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4667

CENTRALBLATT
für
Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten

Erste Abteilung:
Mediz.-hygien. Bakteriologie u. tier. Parasitenkunde



Originale



In Verbindung mit
Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. R. Abel,
Jena.
Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Pfeiffer, Breslau
Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. M. Braun, Königsberg i. Pr.

herausgegeben von

Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. O. Uhlworm, Bamberg, Schützenstraße 22 I
und
Geh. Reg.-Rat Dr. A. Weber, Berlin SW. 29, Belle Alliancestraße 39

Verlag von Gustav Fischer in Jena

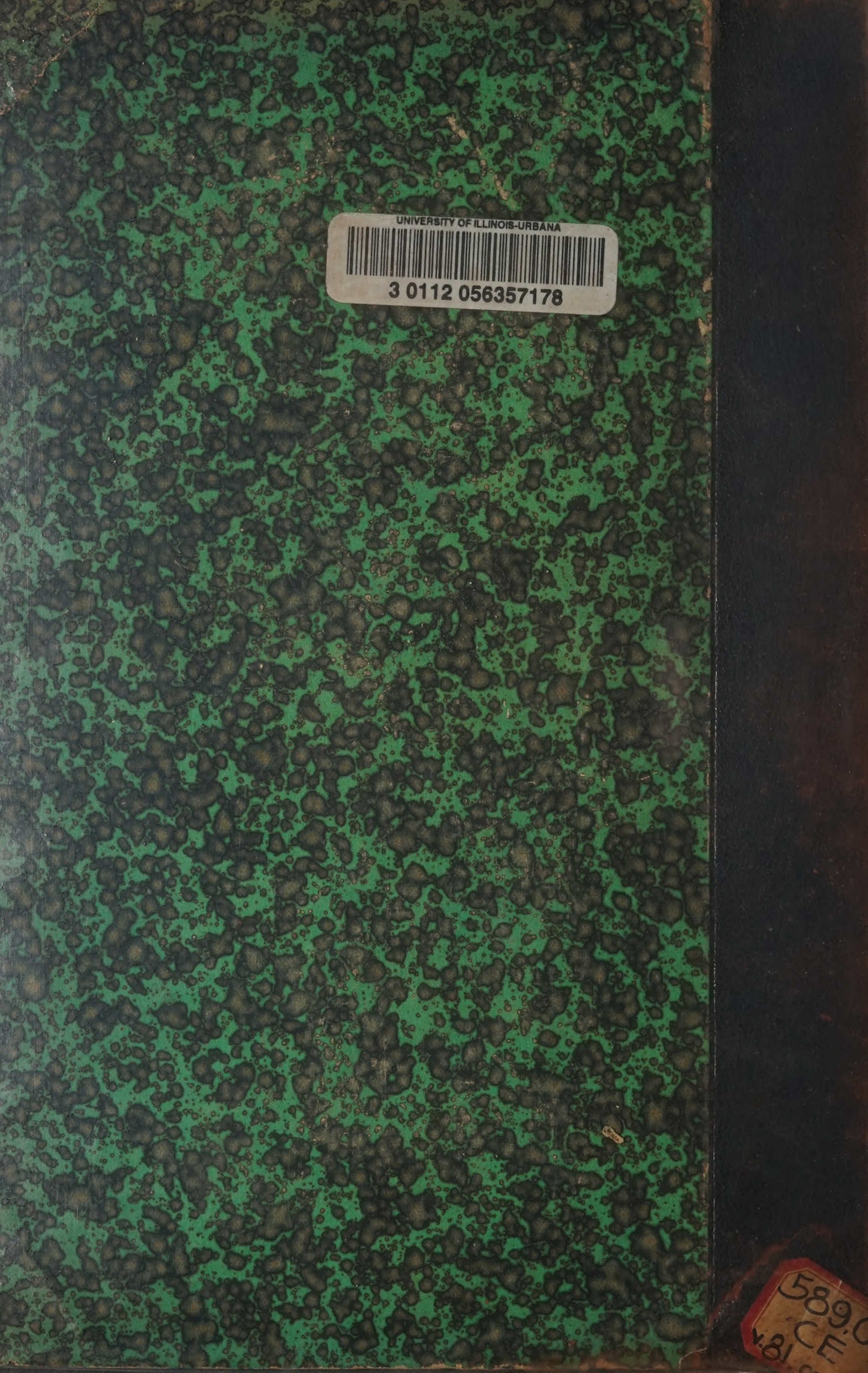
81. Bd. — Jena, den 30. September 1918. — Heft 8.

Preis für den Band 25 Mark. Schwierige Tafeln werden einem Bogen gleich gerechnet.
Die Hefte erscheinen zwanglos je nach dem vorliegenden Stoffe.



Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.


07-17 STD
8 032919 991409


UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 056357178